

Klinikum der Philipps-Universität Marburg  
Klinik für Innere Medizin/ - SP Kardiologie  
Direktor: Prof. Dr. med. B. Maisch

---

**Prospektive echokardiographische  
Untersuchungen vor und nach  
Endomyokardbiopsie**

**Auftreten von Perikardergüssen als Zeichen  
einer traumatisch bedingten  
Ventrikelperforation**

---

INAUGURAL-DISSERTATION  
Zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Medizin  
der Philipps-Universität Marburg  
vorgelegt von  
Christoph Wohlmann  
aus Offenbach am Main  
Marburg, März 2005

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung.....</b>	<b>5</b>
1.1. Geschichtliches zur Endomyokardbiopsie.....	5
1.2. Nutzen der Endomyokardbiopsie.....	5
1.3. Indikationen zur Endomyokardbiopsie.....	6
1.4. Differentialdiagnose Myokarditis und dilatative Kardiomyopathie.....	7
1.4.1. Klinische Befunde bei Myokarditis und dilatativer Kardiomyopathie.....	10
1.4.2. Therapie von dilatativer Kardiomyopathie und Myokarditis.....	12
1.5. Kontrollechokardiogramm nach Endomyokardbiopsie.....	12
1.5.1. Diagnose der Perikardtamponade.....	13
1.5.2. Folgen von Perikarderguss und Perikardtamponade.....	15
1.6. Ziel dieser Arbeit.....	15
<b>2. Methodik.....</b>	<b>18</b>
2.1. Design der Studie.....	18
2.2. Datenbestand.....	19
2.3. Vorstellung der erhobenen Parameter.....	19
2.4. Statistische Auswertung.....	21
2.5. Vorstellung der vorkommenden Untersuchungstechniken.....	21
2.5.1. Ablauf der Herzkatheteruntersuchung.....	21
2.5.1.1. Linksventrikuläre Endomyokardbiopsie.....	22
2.5.1.2. Rechtsventrikuläre Endomyokardbiopsie.....	22
2.5.2. Transthorakales Echokardiogramm.....	23
2.5.3. Perikardpunktion.....	24
<b>3. Ergebnisse.....</b>	<b>25</b>
3.1. Patientencharakteristik.....	25
3.2. Indikationen zur Endomyokardbiopsie.....	26
3.3. Alters- und Geschlechtsverteilung.....	29
3.4. Verteilung der Endomyokardbiopsien auf linken und rechten Ventrikel.....	30
3.5. Bestimmung von enddiastolischem Volumenindex und Ejektionsfraktion.....	31

3.6. Messung der Herzfrequenz während der Untersuchung.....	33
3.7. Bestimmung des Linksatrialen Durchmessers.....	33
3.8. Bestimmung von linksventrikulär enddiastolischem bzw. linksventrikulär endsystolischem Durchmesser und der prozentualen Durchmesserverkürzung.....	35
3.9. Bestimmung der Interventrikularseptumdicke in Diastole und Systole und Berechnung der prozentualen Wanddickenzunahme.....	38
3.10. Vorliegen einer Mitralinsuffizienz vor und nach Endomyokardbiopsie.....	40
3.11. Vorliegen eines Perikardergusses vor und nach Endomyokardbiopsie ...	43
3.11.1. Verteilung der Endomyokardbiopsien auf linken und rechten Ventrikel.....	47
3.11.2. Beschwerdesymptomatik nach Endomyokardbiopsie .....	48
3.11.3. Blutbildveränderungen nach Endomyokardbiopsie.....	49
3.11.4. Dauer der Revision des Perikardergusses.....	53
3.11.5. Menge und Zusammensetzung des gewonnenen Punkttates.....	55
3.11.6. Verlängerung des Aufenthaltes auf Intensivstation.....	55
3.12. Schmerzen bei Biopsie.....	56
3.13. Komplikationen.....	56
3.14. Diagnosen nach Endomyokardbiopsie.....	58
3.14.1. Hauptdiagnosen.....	58
3.14.2. Weitere Diagnosen.....	61
3.15. Beobachtungen bei mehrfach biopsierten Patienten.....	62
3.15.1. Größe des zeitlichen Intervalls zwischen den Biopsien.....	63
3.15.2. Veränderungen der gestellten Diagnosen.....	63
3.15.3. Therapie.....	65
3.16. Beobachtungen des Krankheitsverlaufes der Patienten mit punktiertem Hämoperikard.....	66
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>67</b>
4.1. Vorliegen eines Perikardergusses vor und nach Endomyokardbiopsie.....	67
4.1.1. Perikarderguss als Hinweis auf eine Ventrikelperforation.....	68
4.1.2. Die Beschwerdesymptomatik des Patienten als Hinweis für eine Ventrikelperforation.....	68

4.1.3. Blutbildveränderungen als Hinweis für eine Ventrikelperforation.....	69
4.2. Häufigkeit des Auftretens eines hämorrhagischen Perikardergusses als Zeichen einer Ventrikelperforation.....	71
4.2.1. Verteilung auf linken und rechten Ventrikel.....	71
4.2.2. Vergleich der hiesigen Perforationsrate mit anderen Studien.....	72
4.2.3. Verteilung der Perforationsraten auf linken und rechten Ventrikel.....	73
4.2.4. Vergleich der Perforationsraten bei herztransplantierten und nicht-herztransplantierten Patienten.....	75
4.3. Diagnostizieren eines Perikardergusses mittels Echokardiographie.....	76
4.3.1. Vergleich zu anderen alternativen Diagnostika.....	77
4.3.2. Echokardiographische Befund bei Perikarderguss und Tamponade.....	78
4.4. Kontrollechokardiographie nur bei Symptomen?.....	80
4.5. Folgen und Spätschäden für den Patienten.....	81
4.5.1. Dauer der Revision eines Perikardergusses.....	81
4.5.2. Interventionelle oder konservative Therapie bei Perikarderguss.....	81
4.5.3. Entwicklung einer Perikarditis konstriktiva nach Endomyokardbiopsie.....	82
4.6. Sonstige Komplikationen bei Endomyokardbiopsie.....	83
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>84</b>
<b>6. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>86</b>
Danksagung.....	92
Verzeichnis der akademischen Lehrer.....	93

# **1. Einleitung**

## **1.1. Geschichtliches zur Endomyokardbiopsie**

Das für die heutige Technik der Endomyokardbiopsie als Voraussetzung dienende Prinzip der transvasalen Herzkatheterisierung wurde erstmals im Jahre 1929 durch den deutschen Chirurg Forssmann beschrieben. Diesem gelang mit Hilfe eines Ureterenkatheters über die Vena cubitalis das Erreichen des rechten Vorhofes. Erste Anwendungen als klinisches Verfahren erfuhr die Rechtsherzkatheterisierung dann im Jahre 1941 durch Cournand. Die Technik der Linksherzkatheterisierung wurde von Zimmermann und Seldinger im Jahre 1950 in die Klinik eingeführt <sup>(73)</sup>.

Die Endomyokardbiopsie kam zum ersten Mal im Jahre 1963 durch Konno S. und Sakakibara S. <sup>(82)</sup> zum Einsatz. Nach Ersttestung an Hunden konnten hier die ersten menschlichen Patienten erfolgreich biopsiert werden. Im Laufe der Jahre durchlief die transvasale Endomyokardbiopsie dann weitere Modifikationen mit Entwicklung:

- des Katheter-Bioptoms ( Müller 1971,<sup>73</sup>),
- des Caves-Schulz-Bioptoms für das rechte Herz 1974 (Caves, Schulz et al. <sup>13</sup>),
- des Kings-Hospital-Bioptoms 1974 (Richardson et al. <sup>75</sup>) und
- des Kawai-Kitaura-Bioptoms für das linke Herz 1977 (Kawai, Kitaura et al. <sup>43</sup>).

## **1.2. Nutzen der Endomyokardbiopsie**

Mit Hilfe der Endomyokardbiopsie ist es gelungen, das Myokard für verschiedenste labortechnische Untersuchungen zugänglich zu machen. Diese Möglichkeit eröffnet der Endomyokardbiopsie die Anwendung in unterschiedlichen Bereichen mit verschiedenen Motiven. Zum einen ist die Endomyokardbiopsie eine anerkannte und häufig durchgeführte diagnostische Maßnahme bei herztransplantierten Patienten, um hier eine Abstossungsreaktion möglichst früh erkennen zu können. Zum anderen ist sie das Mittel der Wahl, um die Diagnose einer Herzerkrankung

entzündlicher Genese und letzten Endes auch die einer Kardiomyopathie zu sichern. Während die ansonsten zu erhebenden Befunde bei Vorliegen einer Myokarditis, wie Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit und unspezifische EKG- und Echokardiogramm-Veränderungen nur eine Verdachtsdiagnose oder Ausschlussdiagnose zulassen, so lassen sich durch Analyse der aus der Endomyokardbiopsie gewonnenen Herzmuskelproben neben der genauen Ätiologie der Erkrankung auch Verlaufsstadien der Erkrankung beurteilen. Eine frühe und genaue Diagnose einer Myokarditis ist somit entscheidend für weiteren Verlauf und Therapie der Erkrankung.

### **1.3. Indikationen zur Endomyokardbiopsie**

Neben der Indikation zur Biopsieentnahme bei herztransplantierten Patienten, stellt sich die Indikation im Besonderen bei Vorliegen einer Störung der rechts- und linksventrikulären Funktion für die keine Ursache wie z.B. eine koronare Herzkrankheit, Herzklappenvitien oder Systemerkrankungen, gefunden werden kann (Strauer et al. 1996, <sup>89</sup>). Des Weiteren sollte bei schweren ventrikulären Arrhythmien unklarer Ursache, sowie bei sich rasch verschlechternden Herzbeschwerden mit Verdacht auf eine Myokarditis eine Endomyokardbiopsie erwogen werden (<sup>89</sup>).

Anhand der durch Biopsieentnahme gewonnenen Histologie gelingt es eine objektivierbare Unterscheidung in akute und chronische Verläufe einer Myokarditis und somit ein Krankheitsstadium zu erheben (Fenoglio et al. 1983 <sup>27</sup>, McCarthy et al. 2000 <sup>62</sup>). Des Weiteren kann durch wiederholte Kontrollbiopsien und Veränderung der histologisch sichtbaren entzündlichen Zellinfiltrate, Myozytennekrose und interstitielles Ödem bzw. beginnende Fibrosierung ein Erkrankungsverlauf und Prognose beschrieben werden (Daly et al. 1984 <sup>20</sup>, Fenoglio et al. 1983 <sup>27</sup>).

Als problematisch stellte sich hinsichtlich der Sensitivität der Endomyokardbiopsie heraus, dass aufgrund der Tatsache, dass eine Myokarditis oft nur fokal den Herzmuskel betrifft (Pankuweit et al. 2003 <sup>69</sup>), einige Biopsate falsch negative Ergebnisse liefern. Dieser sogenannte „sampling error“ nimmt in verschiedenen

Publikationen unterschiedlich grosse Dimensionen an. So beträgt die Anzahl der falsch negativen Biopsatergebnisse laut Chow et al. <sup>(17)</sup> bei 5 Biopsieentnahmen ca. 50% und laut Hauck et al. <sup>(33)</sup> bei 10 Biopsieentnahmen immer noch 37%. Laut Chow et al. sollte aus diesem Grund bei erhärtetem Verdacht auf eine Myokarditis und negativem Biopsieergebnis eine erneute Endomyokardbiopsie zu späterem Zeitpunkt erfolgen. Neuere Studien berichten diesbezüglich jedoch bereits über einen sehr hohen prädiktiven Wert der Endomyokardbiopsie (McCarthy et al. 2000 <sup>62</sup>). Auch Fenoglio et al. <sup>(27)</sup> berichtet über eine hohe Sensitivität der Endomyokardbiopsie aufgrund einer guten Korrelation der durch Endomyokardbiopsie gewonnenen Histologien mit denen nach Autopsie am Herzmuskel entnommenen Histologien.

Zu den labortechnischen Verfahren, welche zur Identifikation einer entzündlichen Herzmuskelerkrankung angewandt werden, gehören neben dem histologischen oder verbesserten immunhistochemischen Nachweis von Entzündungszellen der Nachweis eines viralen Genomes mittels der Verfahren der In-Situ-Hybridisierung, Southern Blot und der Polymerase-Chain-Reaction (PCR). Die am häufigsten mit Hilfe dieser Verfahren identifizierten und für eine Myokarditis oder inflammatorische dilatative Kardiomyopathie verantwortlichen Erreger waren früher Enteroviren, insbesondere das Coxsackie B Virus (Jin et al. 1990,<sup>10</sup>, Kandolf et al. 1987,<sup>11</sup>, Chapman et al.<sup>12</sup>). Nach neueren Studien spielt das Parvo B19 Virus gefolgt von den Coxsackie B-, Zytomegalie- und Adenoviren (Pankuweit et al. 2003 <sup>69</sup>) eine bedeutsame Rolle. Weitere mit der Myokarditis in Verbindung gebrachte Viren sind Epstein-Barr-Viren (Schönian et al.1993 <sup>84</sup>, Pauschinger et al.1999 <sup>71</sup>, Martin et al. 1994 <sup>58</sup>) sowie das Influenza- und Hepatitis C-Virus (Matsumori et al. 1995 <sup>61</sup>).

#### **1.4. Differentialdiagnose Myokarditis und dilatative Kardiomyopathie**

Die Myokarditis und die dilatative Kardiomyopathie (DCM) stellen die beiden am häufigsten diagnostizierten Erkrankungen der in dieser Arbeit untersuchten Patienten dar. Ähnlich wie die Myokarditis ist auch die dilatative Kardiomyopathie allein mit nichtinvasiven diagnostischen Methoden nur unzureichend zu diagnostizieren. Laut einer Studie von Figulla et al. (1992 <sup>28</sup>) wurde in 34% der Fälle die Diagnose der dilatative Kardiomyopathie mittels nicht invasiver Techniken zu

Unrecht gestellt, dies entspricht einer Sensitivität von nur 0,59. Der Herzkatheteruntersuchung mit Endomyokardbiopsie kommt somit auch in diesem Falle eine entscheidende Bedeutung zu.

Es besteht heute kein Zweifel mehr, dass eine Myokarditis zum Entstehen einer Kardiomyopathie beitragen kann. Als Kardiomyopathie werden gemäß WHO/ISFC-Klassifikation von 1995 <sup>(77)</sup> alle Erkrankungen des Herzmuskels mit kardialer Dysfunktion bezeichnet, denen nicht unmittelbar kardiovaskuläre, rein valvuläre oder exogene Faktoren zu Grunde liegen. In diesem Zusammenhang findet sich auch die inflammatorische Kardiomyopathie als akute oder chronische Myokarditis mit kardialer Dysfunktion definiert, die auf virale, mikrobielle oder autoimmune Prozesse zurückgeht. Die Identifikation dieser Prozesse fällt der Auswertung der durch die Endomyokardbiopsie gewonnenen Herzmuskelproben zu. Um die Abgrenzung zwischen dilatative Kardiomyopathie und Myokarditis objektivierbarer zu machen, dienen die Dallas-Klassifikation aus dem Jahre 1986 <sup>(77)</sup> und deren Überarbeitung durch die International Society and Federation of Cardiology (ISFC) aus dem Jahre 1997 <sup>(53)</sup>. Hiernach wird :

- die akute Myokarditis histologisch durch inflammatorisches Infiltrat, Myozytolyse und Ödem,
- die chronische Myokarditis oder inflammatorische dilatative Kardiomyopathie durch eine Größe des Infiltrates von  $>14$  Lymphozyten und Makrophagen pro  $\text{mm}^3$  sowie
- die Bodeline Myokarditis als Grenzbefund zur Myokarditis durch 1-13 Lymphozyten/Makrophagen pro  $\text{mm}^3$

klassifiziert. Die inflammatorische dilatative Kardiomyopathie lässt sich weiterhin in idiopathische, autoimmune und infektiöse Formen unterteilen. Im Falle des Nachweises eines Virusgenomes ohne Inflammation ( $<14$  Lymphozyten/ $\text{mm}^3$ ) spricht man von einer viralen Herzmuskelpersistenz bei dilatativer Kardiomyopathie. Bezüglich des mittels PCR und in-situ-Hybridisierung durchgeführten Nachweises von enteroviralem Genom, welcher als häufiger identifizierter, pathogenetischer Faktor der viralen Myokarditis angesehen wird, werden in der Fachliteratur sehr unterschiedliche Häufigkeiten angegeben. Laut Figulla et al. (1995 <sup>28</sup>) konnten bei 20-25% der untersuchten Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie enterovirales Genom nachgewiesen werden; laut einer Studie von Pankuweit S et al. (2000 <sup>69</sup>) variiert die Prävalenz von enteroviralem Genom bei dilatativer Kardiomyopathie von 3 bis 53%.



Diskutiert wird das Entstehen einer dilatativen Kardiomyopathie auf Basis einer über die Jahre bestehenden latenten Viruspersistenz mit gesteigerter Autoimmunantwort (<sup>28</sup>). Interessanter Weise fanden sich mit einer Übereinstimmung von bis zu 90% bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und Myokarditis die gleichen Autoimmunprozesse, wie die Bildung von Antikörpern gegen:

- das mitochondriale ADP/ATP-Transportprotein der Myozyten,
- schwere Ketten des Myosins und Laminin,
- mitochondriale Proteine wie Antinucleotid-Translokator (ANT)-Carrier und Dihydrolipoamid Dehydrogenase,
- beta-Adrenozeptoren sowie gegen
- Serolemm und Myolemm.

(Maisch , Ristic et al 2002 <sup>55</sup>)

Als Pathomechanismus für die sich entwickelnde Dilatation der Herzhöhlen beschreiben Daly et al. (<sup>20</sup>) eine im Rahmen der Abheilung nach Entzündungsreaktion einsetzende interstitielle Fibrosierung des Myokards und Myozytenuntergang.

Ein weiterer wichtiger pathogenetischer Faktor der Entstehung der dilatativen Kardiomyopathie ist die familiäre Ätiologie. Familiäre Formen der dilatativen Kardiomyopathie machen mindestens 25-30% der dilatativen Kardiomyopathien aus (Thierfelder et al. 2000 <sup>90</sup>, Olbrich et al. 2001 <sup>67</sup>). Die meisten in diesem Zusammenhang nachgewiesenen Mutationen zeigen einen autosomal dominanten Erbgang, seltener einen X-Chromosomal und rezessiven Erbgang auf (Osterziel et al. 2001 <sup>68</sup>). Verschiedene krankheitsinduzierende Gene sind zur Entstehung einer dilatativen Kardiomyopathie identifiziert worden, wie das:

- Tafazzin,
- Dystrophin,
- Kardiales Aktin,
- Desmin,
- Lamin A/C,
- Delta-Sarcoglycan,
- Kardiales Troponin T und
- Kardiales Beta-Myosin Schwerketten-Gen.

(Osterziel et al. 2001 <sup>68</sup>)

Darüber hinaus sind auch seltener vorkommende mitochondriale genetische Transmissionen in Zusammenhang der Entwicklung einer dilatativen Kardiomyopathie beschrieben worden. Hier handelt es sich typischer Weise um Deletionen der mitochondrialen DNA (Li YY et al. 1997 <sup>50</sup>, Ruppert et al. 2004 <sup>80</sup>) welche mit zunehmendem Lebensalter der Patienten häufiger zu finden sind und möglicherweise als Ausdruck vermehrten kardialen Stresses zu werten sind (Ruppert et al. 2000 <sup>79</sup>).

Insgesamt haben Patienten mit einer familiären Komponente durch bestimmte Triggerfaktoren wie Infektion mit kardiotropen Viren oder Umweltfaktoren, die eine besondere Verletzbarkeit des Myokards ausmachen, eine gewisse Prädisposition zur Entwicklung einer inflammatorische dilatativen Kardiomyopathie.

#### **1.4.1. Klinische Befunde bei Myokarditis und dilatativer Kardiomyopathie**

Zum Vergleich der klinischen Beschwerdesymptomatik der Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und Myokarditis muss gesagt werden, dass eine oftmals ausgeprägte Diskrepanz zwischen der subjektiven, kardialen Beschwerdesymptomatik des Patienten und der jeweiligen hämodynamischen Einschränkung besteht (Hufnagel et al. 1998 <sup>39</sup>). Während Patienten mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie und ausgeprägter kardialer Dysfunktion relativ beschwerdearm sein können, so zeigt sich andererseits oftmals bei Vorliegen einer inflammatorischen dilatativen Kardiomyopathie mit mäßiger Einschränkung der Herzleistung eine ausgeprägte klinische Beschwerdesymptomatik. Gemeinsame klinische Symptome von dilatativer Kardiomyopathie und Myokarditis äußern sich häufig durch eine Herzinsuffizienzsymptomatik unterschiedlichen Ausprägungsgrades, mit Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit, Kurzatmigkeit, Stauungsanzeichen und Palpitationen. Bei ca. 30% der Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie kommt es zur Ausbildung einer Angina-Pectoris-Symptomatik (Sigusch et al. 1998 <sup>87</sup>) ohne Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung.

Das Echokardiogramm gibt wertvolle Hinweise auf das Vorliegen einer dilatativen Kardiomyopathie mittels der Bestimmung von Ventrikelgröße, regionaler und globaler Funktionsstörungen und dem Nachweis von valvulären Insuffizienzen. Neben der Vergrößerung der Durchmesser und Volumina der beiden Ventrikel ist

auch eine Vergrößerung des mitral-septalen Abstandes und die Bildung ventrikulärer Thromben häufig. Anhand der echokardiographischen Parameter kann auch eine Beurteilung des Stadiums und Verlaufs der Erkrankung erfolgen. Im Gegensatz zur dilatativen Kardiomyopathie sind die bei der Myokarditis zu erhebenden echokardiographischen Befunde eher unspezifisch, da ausser bei sehr schweren Verläufen der Erkrankung meist nur regionale Relaxations- und Kontraktionsstörungen zu finden sind (Pinamonti et al 1988 <sup>72</sup>). Im Verlauf beider Erkrankungen ist das Auftreten von Perikardergüssen beschrieben worden (Decx et al. 1994 <sup>21</sup>), bei der Myokarditis sogar mit einer Häufigkeit von bis zu 20%. Weitere häufige Befunde sind in Tabelle 1 aufgelistet.

**Tabelle 1:**

	<b><i>Dilatative Kardiomyopathie</i></b>	<b><i>Myokarditis</i></b>
<b><u>EKG</u></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-unspezifische Hypertrophiezeichen</li> <li>-Linksschenkelblock</li> <li>-R-Progressionsstörung V1-V4</li> <li>-ventr. Tachykardien</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-supraventr., ventr. Arrhythmien</li> <li>-AV Block 1.,2.,3. Grades</li> <li>-QRS-Komplex-Verbreiterungen</li> </ul>
<b><u>Echo-kardiogramm</u></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Vergrösserung der ventr. Durchmesser u. Volumina</li> <li>- Vergrösserung mitral-septalen Abstandes</li> <li>-linksventr. Thromben</li> <li>-Perikarderguss</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-regionale Relaxations- und Kontraktionsstörungen</li> <li>-Perikarderguss</li> </ul>
<b><u>Herzkatheter</u></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-vergrösserte Durchmesser</li> <li>-erhöhte Füllungsdrücke</li> <li>-Einschränkung der Ejektionsfraktion (EF)</li> <li>-Zunahme der avDO<sub>2</sub></li> <li>-später pulmonale Hypertension</li> <li>-Zunahme der links-ventrikulären,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-normale Dimensionen, normale EF, bei schweren Verläufen</li> <li>Einschränkung der EF und Dilatation der Ventrikel</li> <li>-regionale Kontraktionsstörungen</li> <li>-früh-diastolische Relaxationsstörungen</li> </ul>

(Quelle: Strauer et al. 1996 <sup>89</sup>)

#### **1.4.2. Therapie von dilatativer Kardiomyopathie und Myokarditis**

Bei der dilatativen Kardiomyopathie ist aufgrund ihrer ungeklärten Ursache nur eine symptomatische Behandlung der Herzinsuffizienz möglich, welche sich im Wesentlichen auf eine konsequente körperliche Schonung sowie den Einsatz von ACE-Hemmern, Beta-Blockern, Diuretika, Digitalisglykosiden und gegebenenfalls zusätzlichen Antiarrhythmika erstreckt (Hufnagel et al. 1998 <sup>39</sup>). Zur Behandlung der Myokarditis kommen verschiedene therapeutische Ansätze, die sich an der Pathogenese der Endzündung orientieren, in Frage. So kommt eine :

- immunsuppressive Therapie mit Glukosteroiden, Ciclosporinen oder Azathioprin bei einer autoreaktiven Myokarditis sowie eine
- immunmodulatorische, antivirale Therapie mit Inteferon oder Immunglobulinen bei einer Myokarditis mit nachgewiesenem Virusgenom zum Einsatz.

#### **1.5. Kontrollechokardiogramm nach Endomyokardbiopsie**

Die Endomyokardbiopsie gilt alles in allem als eine invasive diagnostische Technik mit relativ wenigen ernsten Komplikationen. Der am häufigsten vorkommende Zwischenfall unter diesen schweren Komplikationen ist die iatrogen induzierte Perforation der Herzwand mit Ausbildung eines hämorrhagischen Perikardergusses und drohender Perikardtamponade. Zu diesem Zweck wird am Klinikum Marburg nach jeder Endomyokardbiopsie ein Echokardiogramm zum Ausschluss eines Perikardergusses nach Biopsie durchgeführt. Die bei Vorliegen eines Perikardergusses mittels EKG beschriebenen Veränderungen, wie ST-Hebungen in Ableitung 1,2,V5 und V6 mit anschliessenden T-Wellennegativierungen, elektrische Alternans, PR-Segment-Depression, Bradykardie und Niedervoltage erwiesen sich als unspezifisch (Biamino, 1983 <sup>8</sup>). Auch mittels Röntgenbild ist ein Perikarderguss

anhand einer Veränderung der Herzsilhouette, wie die typische „Bocksbeutel-Form“, erst ab einer Ergussmenge von 250ml festzustellen (<sup>8</sup>), wohingegen sich mit Hilfe des Echokardiogramms Mengen von 5-10ml schon darstellen lassen (Hess, 2000 <sup>35</sup>). Seit Feigenbaum et al. (1965, <sup>26</sup>) gilt das Echokardiogramm als Diagnostikum der Wahl zur Darstellung eines Perikardergusses. Auf der Basis der 1974 veröffentlichten Arbeit von Horowitz et al. (1974, <sup>38</sup>) hat sich eine Unterscheidung des Perikardergusses in klein (<ca.100ml), mittelgradig (100-500ml) und gross (>500ml) sowie eine Klassifikation von sechs Ergusstypen (Typ a-f, siehe Kapitel 3.10.) mittels M-Mode Echokardiogramm etabliert. Das 2D-Echokardiogramm und das Doppler-Echokardiogramm liefern in diesem Zusammenhang wertvolle Hinweise bezüglich der räumlichen Verteilung des Ergusses und dessen Auswirkungen auf die Herzaktion.

#### **1.5.1. Diagnose der Perikardtamponade**

Ursache und Erscheinungsbild der Perikardtamponade sollen hier genauer beschrieben werden, da auch zur Perikardtamponade als Komplikation nach Endomyokardbiopsie im Verlauf dieser Arbeit weitere Untersuchungen durchgeführt werden.

Die Gefahr der Perikardtamponade liegt in einer Beeinträchtigung der Herzaktion durch Kompression und folgender Füllungsbehinderung der Ventrikel oder Vorhöfe bis hin zum kardiogenen Schock. Hierbei steht die Menge des vorhandenen Perikardergusses nicht in direkter Relation zum Ausmass der Tamponade. So können kleine, rasch zunehmende Ergussmengen von 100ml zur Tamponade führen, wohingegen sehr grosse, sich langsam entwickelnde Ergussmengen von bis zu 2l symptomlos bleiben können (Deckers et al. 1992 <sup>22</sup>). Ausser der Geschwindigkeit der Ergusszunahme spielt auch die Möglichkeit der räumlichen, intraperikardialen Verteilung des Ergussvolumens bei der Entwicklung einer Tamponade eine Rolle. So werden laut Chuttani et al. (1991, <sup>18</sup>) häufig bei Patienten nach operativen Eingriffen durch intraperikardiale Adhäsionen und Verklebungen regionale Perikardtamponaden beobachtet.

Ausser bei Patienten nach invasiven Eingriffen sind die wichtigsten Ursachen für einen Perikarderguss bzw. eine Perikardtamponade (Maisch, 2000 <sup>54</sup>):

- neoplastische Erkrankungen,
- Urämie,
- Idiopathische (virale) Perikarditiden,
- Akuter Myokardinfarkt,
- nach Bestrahlung,
- Vaskulitiden, Kollagenosen,
- bakteriell, tuberkulös.

Klassische klinische Anzeichen für eine Perikardtamponade sind der Pulsus paradoxus, arterieller Blutdruckabfall, Tachykardie, Dyspnoe, erhöhter zentraler Venendruck, periphere Zyanose (Biamino 1983<sup>8</sup>, Maisch 2000<sup>54</sup>) sowie Dysphagie, Schluckauf, Nausea, Husten und Heiserkeit. Auskultatorisch können die Herztöne als gedämpft imponieren (Maisch et al. 2004<sup>56</sup>).

In der Herzkatheteruntersuchung fallen eine Erhöhung und Druck-Angleichung von rechtem Atrium, intraperikardialen Druck, pulmonalarteriellen Druck und pulmonalarteriellen Verschlussdruck sowie eine linksventrikuläre Dysfunktion auf (Maisch et al. 2004<sup>56</sup>).

Mit Hilfe des Echokardiogramms lassen sich oftmals eine Kompression bzw. ein Kollaps von rechtem Vorhof oder Ventrikel sowie von linkem Vorhof oder linkem Ventrikel darstellen (Maisch 2000<sup>54</sup>). Des Weiteren korrelieren Veränderungen der Mitralklappenbewegung und spezifische respiratorische Veränderungen des Mitralklappeneinstromes im Dopplerechokardiogramm gut mit dem Vorliegen einer Perikardtamponade (Leeman et al. 1988<sup>49</sup>). Bei sehr großen Perikardergüssen kann es zum so genannten „Swinging Heart“-Syndrom kommen. Hierbei bewegt sich das Herz frei in dem es umgebenden flüssigkeitsgefüllten Raum. Hier typische echokardiographische Befunde sind der Pseudomitralklappenprolaps, paradoxe Bewegungen des Interventrikularseptums und der Schluss der Aortenklappe in der Mitte der Systole (Maisch et al. 2004<sup>54</sup>).

Mit Hilfe der zwei-dimensionalen Echokardiographie lassen sich weiterhin Aussagen über die Genese des vorliegenden Ergusses beispielsweise durch den Nachweis von Fibrin, Blutgerinnseln, Luft, Kalzium oder Tumor treffen (Martin et al. 1980<sup>57</sup>).

Die Therapie der Wahl bei einer die Hämodynamik des Herzens beeinträchtigenden Perikardtamponade ist die Durchführung einer entlastenden Perikardpunktion (siehe Kapitel 2.5.3.). Neuere Studien geben eine allgemeine Komplikationsrate der

echokardiographisch gestützten Perikardpunktion mit 1,3-1,6% an (Tsang et al. 2002<sup>92,93</sup>).

### **1.5.2. Folgen von Perikarderguss und Perikardtamponade**

Bleibt ein Perikarderguss unbemerkt und kommt es nicht zu einer Resorption, so kann sich eine chronische Perikarditis entwickeln. Kommt es darüber hinaus zu einer Verdickung des viszeralen und parietalen Perikardblattes mit chronischen Füllungsbehinderungen des Herzens und Einschränkung der ventrikulären Funktion, so spricht man von einer Perikarditis konstriktiva. Diese kann sich auch als Folge eines Hämoperikardes entwickeln. Mögliche Hinweise auf eine Perikarditis konstriktiva sind neben echokardiographisch darstellbaren Veränderungen des Perikards und eventuellen Kalzifikationen, die Anzeichen einer chronischen Rechtsherzinsuffizienz (Maisch, 2000<sup>54</sup>). Die Diagnose kann mittels Herzkatheteruntersuchung, bei der ein Druckangleich in allen vier Herzhöhlen messbar ist, und Endomyokardbiopsie zur Abgrenzung einer restriktiven Kardiomyopathie erfolgen (Sekiguchi et al. 1980<sup>85</sup>). Auf lange Sicht kommt es bei Patienten mit konstriktiver Perikarditis zu einer Myokardatrophie und Fibrose, die etablierte kausale Therapie der Erkrankung stellt die Perikardiectomie dar.

### **1.6. Ziel dieser Arbeit**

Die Endomyokardbiopsie ist heutzutage eine invasive Untersuchungstechnik von großem diagnostischem Nutzen hinsichtlich der Abklärung links- und rechtsventrikulärer Funktionseinschränkungen, die mit nicht invasiven Untersuchungsmethoden wie Echokardiographie, EKG oder Ergometrie und auch Coronarangiographie nicht erklärbar sind. Nur durch die direkte Probeentnahme von Herzmuskelgewebe kann eine entzündliche oder genetische Ätiologie einer vorliegenden Herzerkrankung diagnostiziert werden und beispielsweise durch die Identifikation des Erregers einer kausalen Therapie zugänglich gemacht werden.

Allerdings werden immer noch Bedenken gegenüber der Endomyokardbiopsie als invasives Verfahren mit noch relativ großen Risiken und Komplikationen für den Patienten gesehen. Aus diesem Grunde soll mit Hilfe dieser prospektiven Arbeit versucht werden zu analysieren, inwiefern diese Befürchtungen noch zutreffen und welche möglichen Folgen hieraus für den Patienten resultieren.

Die Perforation der Herzwand bei Biopsieentnahme mit Ausbildung eines hämorrhagischen Perikardergusses und der Gefahr einer drohenden Perikardtamponade stellt vor allen anderen möglichen Komplikationen das für den Patienten bedeutungsvollste Risiko der Endomyokardbiopsie dar (Deckers et al. 1992<sup>22</sup>). Aus diesem Grunde soll in dieser Studie zum einen untersucht werden, wie häufig es zu diesen Perforationen kommt bzw. ob überhaupt jede Perforation entdeckt werden kann und zum anderen, welche Folgen aus dieser Komplikation konkret für den Patienten entstehen. Um diesen Sachverhalt nachzugehen, sind folgende Fragen interessant:

- Anzahl der allgemeinen Komplikationen nach Endomyokardbiopsie
- Inwiefern gibt es Anzeichen für unentdeckte Perforationen, wie z.B.:
  - Zunahme des Perikardergusses im Kontroll-Echokardiogramm nach Biopsie,
  - Schmerzen bei Biopsieentnahme oder
  - Beschwerden nach der Biopsie?
- Ist es überhaupt nötig regelmässig nach Endomyokardbiopsie ein Kontroll-Echokardiogramm durchzuführen oder genügt es, aufgrund der klinischen Symptome auf einen hämodynamisch wirksamen Perikarderguss zu schließen?
- Welche Folgen hat ein Perikarderguss mit bzw. ohne entlastende Punktion für den weiteren Krankheitsverlauf des Patienten?
- Vergleich von links- und rechtsventrikulärer Biopsie

Anhand des vielfältigen für diese Studie gewonnenen Datenmaterials soll nachfolgend auf die Thematik der entzündlichen Herzerkrankungen und der dilatativen Kardiomyopathie eingegangen werden. So lässt sich beispielsweise der Frage nachgehen, wie oft sich die Verdachtsdiagnose einer Myokarditis oder dilatativen Kardiomyopathie letzten Endes durch die Endomyokardbiopsie bestätigt oder wie oft sie ein Zufallsbefund ist. Mit Hilfe der im Beobachtungszeitraum mehrfach biopsierten Patienten ist eine Verlaufsbeobachtung von dilatativer Kardiomyopathie und Myokarditis möglich. Es können Aussagen getroffen werden,



wie häufig z.B. eine dilatative Kardiomyopathie nach vorangegangener Myokarditis entsteht und umgekehrt.

## **2. Methodik**

### **2.1. Design der Studie**

Um die Bedeutung der in dieser Studie erhobenen und im weiteren Verlauf des Kapitels beschriebenen Parameter hinsichtlich ihrer Korrelation mit den, bei den einzelnen Patienten festgestellten Befunden sowie um den Zusammenhang zwischen deren Veränderung und der Veränderung der im weiteren Krankheitsverlauf der Patienten diagnostizierten Beschwerden möglichst gut beurteilen zu können, wurde diese Arbeit prospektiv angelegt. Hierbei wurde als Studienbeginn der 8. Januar 1998 und als Studienende der 13.8.2001 gewählt. Ort der Durchführung der Untersuchung war das Klinikum der Philipps-Universität Marburg, Klinik für Innere Medizin- SP Kardiologie. Ein Schwerpunkt der Kardiologie in Marburg ist die Behandlung von Herzerkrankungen entzündlicher Genese, dies spiegelt sich im in dieser Arbeit untersuchten Patientengut wider. In dem dreieinhalbjährigen Beobachtungszeitraum wurden alle Patienten bei denen eine Endomyokardbiopsie vollzogen wurde, einbezogen. Als weiteres Einschlusskriterium war allerdings wichtig, dass von allen biopsierten Patienten individuelle, echokardiographische Daten vor und nach der Endomyokardbiopsie erhoben werden konnten. Letzteres erwies sich als maßgeblich für die endgültige Zahl der Studienteilnehmer, da sich die Erhebung relevanter echokardiographischer Daten vor der Biopsie als unproblematisch darstellte, während hingegen in manchen Fällen zwischen Endomyokardbiopsie und echokardiographischer Kontrolle nach Biopsie schon ein zu großer Zeitraum vergangen war, um noch eindeutige Rückschlüsse zuzulassen. So durfte die Zeitspanne, welche zwischen Biopsie und echokardiographischer Kontrolle lag, maximal sieben Tage betragen. Von insgesamt 822 am Universitäts-Klinikum Marburg im oben beschriebenen Beobachtungszeitraum durchgeführten Endomyokardbiopsien kamen somit 723 für diese Studie in Betracht. 723 Biopsieentnahmen erfolgten an 641 Patienten, 247 davon waren Frauen und 476 davon Männer (zur genauen Alters- und Geschlechtsverteilung siehe Kapitel 3.2.).

## **2.2. Datenbestand**

Die Patientendaten umfassten echokardiographische Parameter und Diagnosen, welche aus den jeweiligen Echokardiographie-Protokollen sowie den zugehörigen Herzkatheterbriefen entnommen werden konnten. Sowohl Echokardiographie-Protokolle, wie auch Herzkatheterbriefe waren in der computergestützten Datenbank des Herzkatheterlabores abgelegt. In Sonderfällen musste auf die im Zentralarchiv des Klinikums verwahrten Krankenakten der jeweiligen Patienten zurückgegriffen werden. Beim Studium der Krankenakten wurden Pflegekurven und Entlassungsbriefe mit einbezogen.

## **2.3. Vorstellung der erhobenen Parameter**

In diesem Unterkapitel sollen die aus den oben genannten Datenquellen erhobenen Parameter, welche die Grundlage für spätere Rückschlüsse und Interpretationen bilden sollen, beschrieben werden. Folgende Parameter wurden für alle 723 Biopsiefälle gleichermaßen erörtert :

- 1.)** Alter und Geschlecht
- 2.)** Verteilung der Endomyokardbiopsien auf linken und rechten Ventrikel
- 3.)** Indikation zur Biopsie, Verdachtsdiagnose
- 4.)** Hauptdiagnose, Nebendiagnosen
- 5.)** Therapie
- 6.)** Herzfrequenz während Herzkatheteruntersuchung
- 7.)** Enddiastolischer Volumenindex (EDVI) und Ejektionsfraktion (EF)
- 8.)** Komplikationen
- 9.)** linksatrialer Durchmesser (LAD)
- 10.)** linksventrikulär enddiastolischer/endsystolischer Diameter (LVEDD/LVESD)
- 11.)** Interventrikularseptumsdicke in Diastole und Systole (IVSd/IVSs)
- 12.)** Mitralsuffizienz (MI) vor und nach Endomyokardbiopsie
- 13.)** Perikarderguss (PE) vor und nach Endomyokardbiopsie

Die unter Punkt 1.-8. aufgeführten Parameter waren in der Regel den Herzkatheterprotokollen zu entnehmen, wobei die Bestimmung von enddiastolischem Volumenindex und Ejektionsfraktion aus der stets vor der Endomyokardbiopsie erfolgenden Ventrikulographie nach der Methode der Planimetrie erfolgte. Die übrigen, unter den Punkten 9.-13. zusammengefassten Parameter ließen sich in der Regel aus den Echokardiographie-Protokollen entnehmen. Die Messungen der linksventrikulär enddiastolische und linksventrikulär endsystolischen Durchmesser sowie der Septumsdicke entstammen dem M-Mode Echokardiogramm bei links parasternaler Anlotung unmittelbar unterhalb der Mitralsegelebene. Ebenso entstammt die Quantifizierung eines Perikardergusses nach Horowitz (1974 <sup>38</sup>) dem M-Mode Echokardiogramm. Die Bestimmung der Mitralinsuffizienz erfolgte mittels Farbdopplerechokardiographie durch Abschätzung des Regurgitationsvolumens bzw. mittels der vor der Endomyokardbiopsie durchgeführten Lävokardiographie in RAO (30°-45°)-Aufnahme.

Insgesamt sollen die hier erhobenen herzspezifischen Parameter helfen, den jeweiligen Patienten und dessen Krankheitszustand besser zu charakterisieren. So ergeben sich aus der Bestimmung der Herzvolumina und Durchmesser Möglichkeiten zur Beurteilung der linksventrikulären Funktion.

Zusätzliche Nachforschungen wurden bei solchen Patienten betrieben, die nach Endomyokardbiopsie einen neuen Perikarderguss bzw. eine Vergrößerung des vorher bestehenden Ergusses aufwiesen. Unter diesem Patientengut befinden sich auch solche Patienten, bei denen eine Perforation der Herzwand bei Endomyokardbiopsie mit Ausbildung eines hämorrhagischen Perikardergusses entdeckt wurde und bei denen daraufhin eine Drainage des Ergusses veranlasst wurde. Die zusätzlich erhobenen Daten beinhalteten :

- Anzahl der Biopsien an rechtem und linkem Ventrikel,
- Beschwerdesymptomatik nach Endomyokardbiopsie,
- Blutbildveränderungen nach Endomyokardbiopsie sowie
- Dauer der Revision des Perikardergusses.

Darüber hinaus wurden bei den Patienten mit Herzwandperforation und anschließender Punktion noch :

- die Menge und Zusammensetzung des gewonnenen Punktates sowie
  - die Dauer des Aufenthaltes auf Intensivstation
- analysiert.

## **2.4. Statistische Auswertung**

Um die gewonnenen Patientendaten hinsichtlich ihrer Aussagekraft greifbarer zu machen, um die Möglichkeit zu haben sie miteinander zu vergleichen und um sie darüber hinaus auch graphisch veranschaulichen zu können, wurden aus den jeweiligen erhobenen Parametern repräsentative statistische Größen berechnet. Als Streuungsmaße und Maße der zentralen Tendenz wurden eingesetzt:

- Median
- Mittelwert
- Standardabweichung,

sowie Angabe von

- Maximum und
- Minimum.

Die statistischen Berechnungen und die später folgenden graphischen Darstellungen wurden mit Hilfe des Tabellenkalkulations-Programmes Microsoft® Excel ausgeführt.

## **2.5. Vorstellung der vorkommenden Untersuchungstechniken**

In den nun folgenden Ausführungen soll ein Überblick über die in dieser Arbeit behandelten Untersuchungsmethoden und Techniken, auf welche in den weiteren Kapiteln des Öfteren Bezug genommen werden wird, geschaffen werden.

### **2.5.1. Ablauf der Herzkatheteruntersuchung**

in den häufigsten Fällen dient die rechte Leiste als Zugangsweg für die Rechtsherz- und Linksherzkatheterisierung. In Problemfällen wird zuerst auf die linke Vena und Arteria femoralis ausgewichen. Nach Desinfektion und ausreichender Lokalanästhesie mit 1%igem Lidocain erfolgt die Punktion der Vena femoralis für die

Rechtsherzkatheteruntersuchung bzw. der Arteria femoralis für den Linksherzkatheter. Gemäß der Technik nach Seldinger wird nach erfolgreicher Punktion über den Führungsdraht eine 8F Schleuse in die V. femoralis und eine 8F/9F Schleuse in die A. femoralis eingelegt und anschliessend mit 5000 IE Liquemin® i.v. heparinisiert. Nach Einbringen des Katheters zur Rechtsherzuntersuchung werden neben der Messung der Sauerstoffsättigung in rechtem Vorhof und Pulmonalarterie die verschiedenen Werte für die Drücke von rechtem Vorhof, rechtem Ventrikel, Pulmonalarterie und dem pulmokapillären Druck sowie zentralem Venendruck ermittelt. Mit Hilfe der Thermodilutionsmethode wird das Herzzeitvolumen bestimmt. Nach Einbringen eines Pigtailkatheters zur Linksherzuntersuchung erfolgt neben der Messung von linksventrikulär enddiastolischem und endsystolischem Druck, in der Lävographie die Beurteilung des linken Ventrikels mittels Kontrastmitteldarstellung sowie eine anschließende Koronarangiographie.

#### **2.5.1.1. Linksventrikuläre Endomyokardbiopsie**

Nach Abschluss der oben dargestellten Untersuchungen wird noch die liegende Schleuse über einen Führungsdraht ein 95 cm langer Einführungskatheter in der linken Herzkammer platziert, durch den das Bioptom (Kuhn Medical Devices Germany) zur Probenentnahme vorgeschoben werden kann. Auf diesem Wege erfolgt nun unter Durchleuchtungskontrolle die Entnahme von mehreren Biopsien aus dem Bereich der spitzennahen linksventrikulären Hinter- und Seitenwand. Dabei sollte die Anzahl der entnommenen Proben die Zahl 5 nicht unterschreiten, um den so genannten „sampling error“ möglichst gering zu halten.

#### **2.5.1.2. Rechtsventrikuläre Endomyokardbiopsie**

Das Vorgehen zur Entnahme von Myokardproben am rechten Ventrikel gleicht dem Vorgehen zur Probengewinnung am linken Ventrikel; allerdings werden an dem dünnwandigeren rechten Ventrikel die Biopsien am Interventrikularseptum entnommen, um das Risiko einer Herzwandperforation zu reduzieren.

### **2.5.2. Transthorakales Echokardiogramm**

Bei der Durchführung eines transthorakalen, zweidimensionalen Echokardiogramms unterscheidet man gemäß der American Society of Echocardiography vier Schallkopfpositionen:

- subkostal ( unterhalb der Rippengrenze in Körpermittellinie )
- apikal ( über dem Apex cordis )
- parasternal ( begrenzt durch Klavikula oben, Sternum medial und apikale Region unten )
- suprasternal ( Fossa jugularis )

Des Weiteren wird das Herz in drei Ebenen unterteilt, die Vierkammer-Ebene sowie nach Längs- (lange Achse) und Querachse (kurze Achse).

Die Untersuchung beginnt beim in Linkslage befindlichen Patienten mit Anlotung der parasternalen Längsachse ( 4. ICR links), gefolgt von der Darstellung der kurzen, parasternalen Achsen auf Höhe der Papillarmuskeln, der Mitralklappe und der Aortenwurzel durch Kippen des Schallkopfes. Auf diesem Wege wird nun versucht die verschiedenen Ebenen auf den einzelnen Schallkopfpositionen zu erfassen und zu beurteilen . Dabei kann die Längsachse von parasternal, apikal und suprasternal, die Querachse von parasternal, subkostal und suprasternal sowie die Vierkammerebene von apikal und subkostal angeschallt werden.

Das M-Mode Echokardiogramm, welches als eindimensionale Abbildung die Darstellung von Gewebestrukturen in ihrem zeitlichen Verhalten aufzeichnet, dient bei Anlotung auf entsprechender Höhe zur Bestimmung der in dieser Arbeit dokumentierten Herzdurchmesser und Wanddicken sowie der Typisierung von Perikardergüssen.

Die zum Nachweis einer Mitralinsuffizienz eingesetzte Farbdopplerechokardiographie, stellt durch die farblich getrennte Darstellung die Identifikation von pathologischen Flussverhältnissen mit hoher Sensitivität dar. Der Nachweis einer Mitralinsuffizienz erfolgt in apikaler und parasternaler Anlotung.

### **2.5.3. Perikardpunktion**

Eine Perikardpunktion kann entweder aus diagnostischem Grund oder zur Entlastung bei einer Herzbeuteltamponade durchgeführt werden. Die Punktion kann von subxiphoidal oder transthorakal-apikal erfolgen, wobei hier die Vorgehensweise von subxiphoidal als komplikationsärmere Technik näher beschrieben werden soll.

Der Patient befindet sich in halbschräger Position. Nach Desinfektion und Lokalanästhesie der Punktionsstelle erfolgt die Punktion von subxiphoidal in einem Winkel von 15°-25° in Richtung rechter Schulter. Sollte dies nicht gelingen, besteht die Möglichkeit der transthorakalen Punktion. Zur Drainage des Perikards wird ein Pigtail-Katheter eingelegt. Über den eingelegten Katheter ist neben der regelmässigen Entleerung des Herzbeutels auch die Instillation von Medikamenten möglich. Eine Perikardpunktion kann unter röntgenologischer Kontrolle oder auch echokardiographisch gestützt durchgeführt werden. In den berichteten Fällen erfolgte sie unter radiologischer Kontrolle.



### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Patientencharakteristik

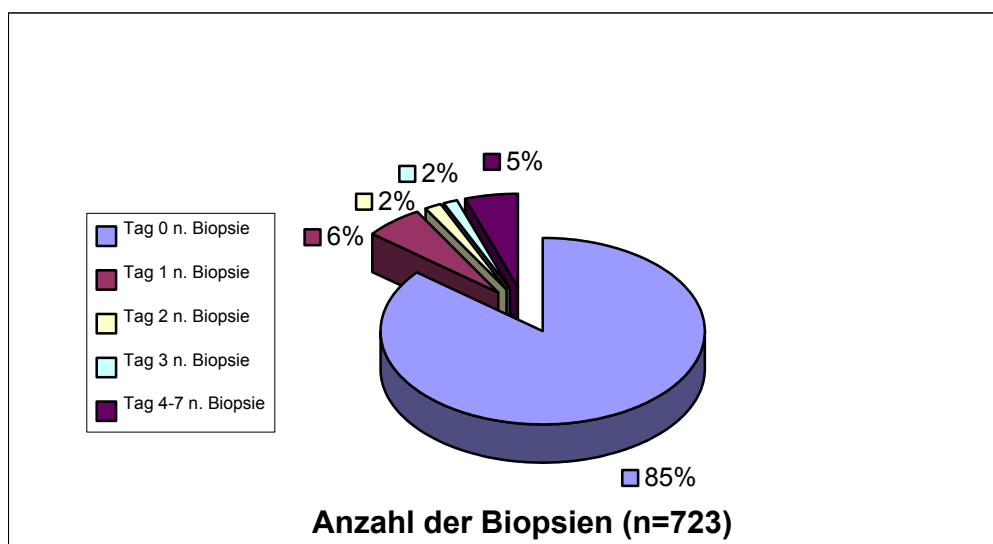
Der Erhebungszeitraum dieser Studie begann am 8.1.1998 und endete am 13.8.2001.

In diesem Zeitraum wurden im Klinikum der Philipps-Universität Marburg insgesamt 822 Endomyokardbiopsien vollzogen, von denen 723 Fälle in die Auswertungen mit einbezogen wurden.

Das Einschlusskriterium für diese 723 Fälle im Besonderen war, dass innerhalb von maximal sieben Tagen nach Endomyokardbiopsie eine echokardiographische Kontrolluntersuchung durchgeführt worden sein musste.

In 85,9% der Fälle erfolgte noch am selben Tag nach der Endomyokardbiopsie die echokardiographische Kontrolle. In 6% der Fälle erfolgte das Echokardiogramm am 1. Tag und in jeweils 2% am 2. Tag und 3. Tag nach Biopsie, so dass nach drei Tagen insgesamt 95,9% der biopsierten Patienten ein Echokardiogramm erhalten hatten (siehe Abbildung 1).

**Abbildung 1: Prozentuale Aufteilung der echokardiographischen Kontrollen nach Endomyokardbiopsie auf die Tage 0-7**



Die 723 Endomyokardbiopsie-Entnahmen wurden bei 641 Patienten entnommen.

Die Differenz zwischen der Anzahl der Patienten und der der Endomyokardbiopsien resultiert daraus, dass insgesamt 65 der 641 Patienten in genanntem Zeitraum mehrfach biopsiert wurden.

So wurden von den 65 Patienten:

- 50 Patienten      2mal,
- 13 Patienten      3mal,
- 2 Patienten      4mal

biopsiert.

### **3.2. Indikationen zur Endomyokardbiopsie**

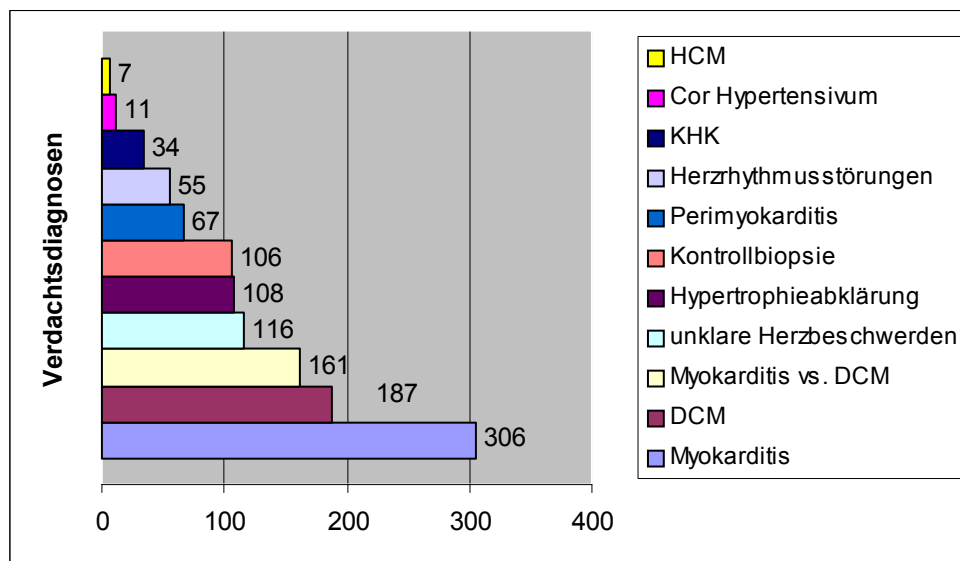
In diesem Unterkapitel soll erörtert werden, aus welchen Gründen bei den einzelnen Patienten eine Endomyokardbiopsie erforderlich wurde, sprich welche Verdachtsdiagnosen bei den einzelnen Patienten vor Endomyokardbiopsie gestellt wurden.

Eine Übersicht über die elf am häufigsten gestellten Verdachtsdiagnosen gibt Abbildung 13 wieder.

Beachtet werden muss, dass sehr oft mehr als eine Verdachtsprognose pro Patient vor Biopsie gestellt wurde (z.B. Hypertrophieabklärung und dilatative Kardiomyopathie), woraus folgt, dass die Summe der Verdachtsdiagnosen die der biopsierten Patienten deutlich übersteigt.

### **Abbildung 13 : Auflistung der 11 häufigsten Verdachtsdiagnosen**

HCM: hypertrophe Kardiomyopathie, DCM: dilatative Kardiomyopathie, KHK: koronare Herzkrankheit



Die häufigste gestellte Verdachtsdiagnose war mit 306 von 723 Biopsiefällen (entspricht 42%) die der Myokarditis, gefolgt von dem Verdacht auf eine dilatative Kardiomyopathie bei 187 (26%).

In 161 Fällen von diesen ging es um die Frage, ob es sich um eine dilatative Kardiomyopathie oder eine Myokarditis handelte. Verdachtsdiagnosen wie Hypertrophieabklärung, unklare Herzbeschwerden oder Herzrhythmusstörungen wurden selten allein gestellt, sondern kamen meistens in Kombination mit der Frage nach z.B. einer dilatativen Kardiomyopathie oder entzündlichen Herzerkrankung vor.

Um weitere Aussagen treffen zu können, sind in Tabelle 10 alle Verdachtsdiagnosen und deren Häufigkeit aufgelistet.

**Tabelle 10: Übersicht über die gestellten Verdachtsdiagnosen**

<b>Verdachtsdiagnose</b>	<b>Anzahl der Fälle</b>
Myokarditis	<b>306</b> ( 42% )
dilatative Kardiomyopathie	<b>187</b> ( 26% )
(Davon :	
dil. Kardiomyopathie vs. Myokarditis	<b>161</b> ( 22% ) )
Unklare Herzbeschwerden	<b>116</b> ( 16% )
Hypertrophieabklärung	<b>108</b> ( 15% )
Kontrollbiopsie bei bekannter:	
- Myokarditis	<b>84</b> ( 11% )
- Perimyokarditis	<b>5</b> ( 0,7% )
- Hypertrophe Kardiomyopathie	<b>2</b> ( 0,3% )
- Myokarditis+Adenovirus	<b>6</b> ( 0,8% )
- Myokarditis+Parvo B19	<b>2</b> ( 0,3% )
- Myokarditis+Enterovirus	<b>1</b> ( 0,1% )
- Perimyokarditis+Parvo B19	<b>1</b> ( 0,1% )
- Parvo B19-Herzmuskelpersistenz	<b>1</b> ( 0,1% )
- dil. Kardiomyopathie +Enterovirus	<b>1</b> ( 0,1% )
- inflammatorische dil. Kardiomyopathie	<b>1</b> ( 0,1% )
- infl. dil. Kardiomyopathie +Enterovirus	<b>1</b> ( 0,1% )
Perimyokarditis	<b>67</b> ( 9% )
Herzrhythmusstörungen	<b>55</b> ( 8% )
Koronare Herzkrankheit (KHK)	<b>34</b> ( 5% )
Cor Hypertensivum	<b>11</b> ( 2% )
Hypertrophe Kardiomyopathie	<b>7</b> ( 1% )
Tumor	<b>4</b> ( 0,6% )
Z.n. Myokarditis	<b>2</b> ( 0,3% )
Myokarditis+Enterovirus	<b>1</b> ( 0,1% )
Restriktive Kardiomyopathie	<b>1</b> ( 0,1% )
Arrhythmogen rechtsventrikuläre Kardiomyopathie	<b>1</b> ( 0,1% )
Zytomegalievirus-Herzmuskelpersistenz	<b>1</b> ( 0,1% )
Sarkoidose	<b>1</b> ( 0,1% )
Herpes simplex-Herzmuskelpersistenz	<b>1</b> ( 0,1% )

Insgesamt wurde bei 375 (52%) von 723 Endomyokardbiopsien die Frage nach einer entzündlichen Herzerkrankung gestellt.

Dazu kommen die 106 biopsierten Patienten, bei welchen eine Kontrollbiopsie bei bereits bekannter Herzmuskelerkrankung durchgeführt wurde.

Von diesen 106 Biopsien wurden 104 zur Kontrolle einer Myokarditis, Perimyokarditis oder einer Virus-Persistenz im Herzmuskel durchgeführt. Zusammengerechnet kommt man demnach auf eine Zahl von 479 Biopsien oder insgesamt 66%.

Den übrigen Anteil nehmen die Kardiomyopathien mit insgesamt 198 (27%) Fällen ein, wovon die dilatative Kardiomyopathie allein schon 187 als Verdachtsdiagnose gestellt wurde.

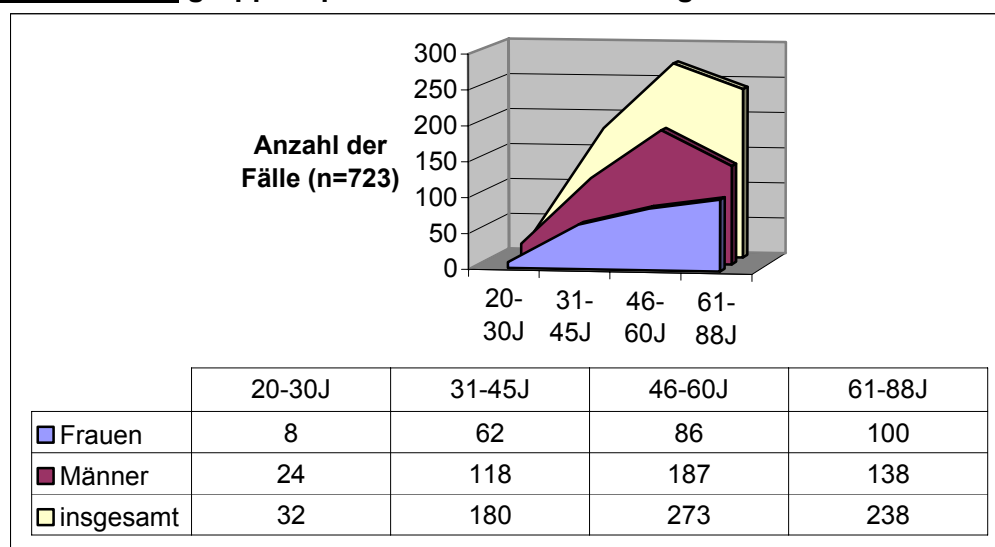
### **3.3. Alters- und Geschlechtsverteilung**

Betrachtet man die 723 Endomyokardbiopsien, so wurde 247mal eine Frau und 476mal ein Mann biopsiert.

Das mittlere Alter der männlichen Patienten betrug 53 Jahre (SD: 13,4), das der weiblichen Patienten 55 Jahre (SD:14,3), so dass für beide Geschlechter zusammen ein mittleres Alter von 53 Jahren (SD:13,7) ermittelt werden konnte.

Der jüngste biopsierte Patient war 20 Jahre alt, der älteste biopsierte Patient 88 Jahre. Die Auftrennung in verschiedene Altersgruppen unter Berücksichtigung der Geschlechter wird in Abbildung 2 veranschaulicht.

**Abbildung 2: gruppenspezifische Altersaufteilung**



Aus Abbildung 2 lässt sich entnehmen, dass der Anteil der weiblichen Patienten mit zunehmendem Lebensalter steigt und der Anteil der männlichen Patienten etwas zurückgeht. So beträgt der prozentuale Anteil der Frauen in der Gruppe der 46-60jährigen 31,5% und nimmt schliesslich in der Gruppe der 61-88jährigen bis auf 42% zu, wohingegen der prozentuale Anteil der Männer von 68,5% in der Gruppe der 46-60jährigen auf 58% in der Gruppe der 61-88jährigen abnimmt.

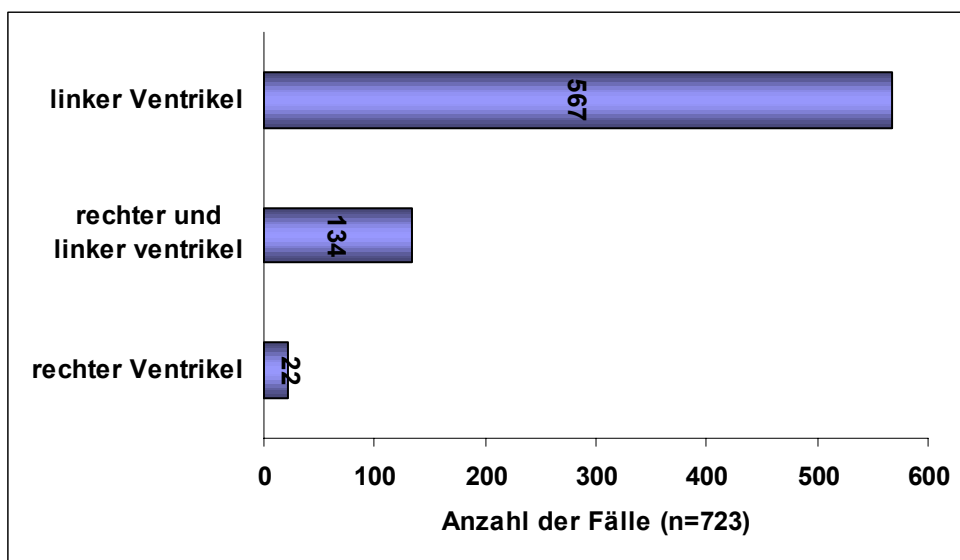
### **3.4. Verteilung der Endomyokardbiopsien auf linken und rechten Ventrikel**

Im Durchschnitt wurden von den 723 Endomyokardbiopsien aus dem Zeitraum vom 8.1.1998 bis zum 13.8.2001 206 Biopsien pro Jahr durchgeführt.

Bei 567 Fällen, d.h. bei 78,5% der Fälle, wurde allein der linke Ventrikel biopsiert.

Eine Biopsieentnahme sowohl aus dem linken und dem rechten Ventrikel erfolgte in 134 Fällen (18,5%). Biopsien nur des rechten Ventrikels wurden in lediglich 22 Fällen (3%) vorgenommen.

**Abbildung 3: Verteilung der Biopsien auf linken und rechten Ventrikel**



### **3.5. Bestimmung von enddiastolischem Volumenindex und Ejektionsfraktion**

Der enddiastolische Volumenindex (EDVI) und die Ejektionsfraktion (EF) stellen zwei Parameter dar, die die linksventrikuläre Funktion charakterisieren.

Der enddiastolische Volumenindex stellt eine Beziehung zwischen der Ventrikelfüllung in der Diastole (ml) und der Körperoberfläche ( $\text{m}^2$ ) her. Es wurde eine Unterteilung in vier Gruppen vorgenommen, wobei ein enddiastolischer Volumenindex:

- $<100\text{ml}/\text{m}^2$  als noch der Norm entsprechend,
- $100\text{-}125\text{ml}/\text{m}^2$  als leicht erhöht,
- $126\text{-}150\text{ml}/\text{m}^2$  als mittelgradig stark erhöht,
- $>150\text{ml}/\text{m}^2$  als stark erhöht

galt.

**Abbildung 4: Prozentuale Aufteilung der enddiastolischen Volumenindizes in vier Gruppen**

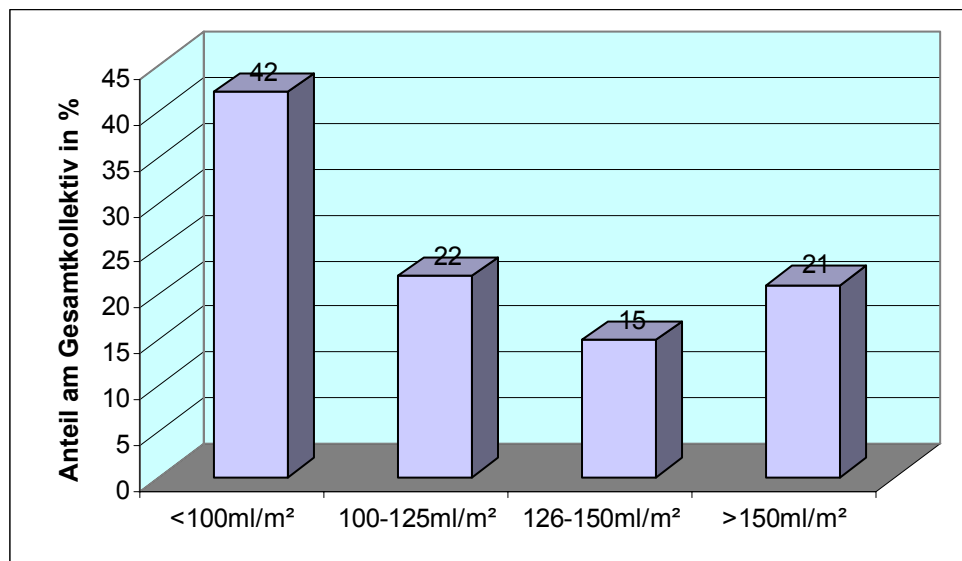


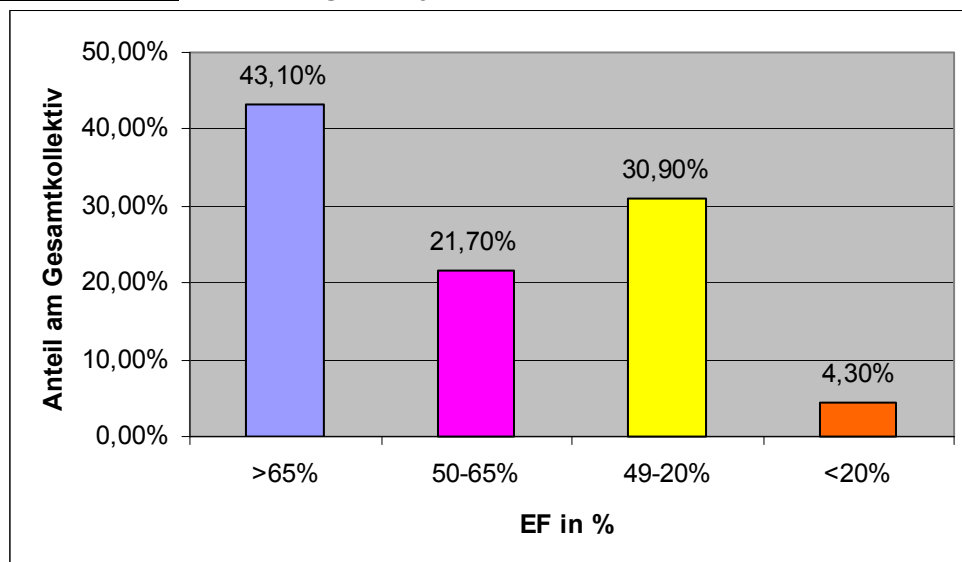
Abbildung 4 ist zu entnehmen, dass 42% der Patienten einen sich noch im Normbereich befindlichen enddiastolischen Volumenindex, 22% einen leicht, sowie 15% einen mittelgradig erhöhten enddiastolischen Volumenindex und 21% einen stark erhöhten enddiastolischen Volumenindex aufwiesen.

Weiterhin betrug der mittlere Wert für den enddiastolischen Volumenindex aller Patienten 119,4ml/m<sup>2</sup> (SD= 55,1) und der Median 107ml/m<sup>2</sup>. Betrachtet man isoliert die weiblichen Patienten, so fand sich ein Mittelwert bei 112,4ml/m<sup>2</sup> (SD= 54,3). Bei den männlichen Patienten betrug der Mittelwert 122,9ml/m<sup>2</sup> (SD= 55,2).

Die weiblichen Patienten wiesen somit einen insgesamt kleineren enddiastolischen Volumenindex mit einem Median von 102ml/m<sup>2</sup> als die männlichen Patienten mit einem Median von 110,5ml/m<sup>2</sup>.

Bei insgesamt 16 von den 723 Fällen (entspricht 2,2%) konnte der enddiastolische Volumenindex nicht ermittelt werden.

**Abbildung 5: Aufteilung der Ejektionsfraktion (EF) in vier Gruppen**



Die Ejektionsfraktion (EF) ist der prozentuale Anteil des Schlagvolumens am linksventrikulären enddiastolischen Volumen. Sie lässt sich nach folgender Formel berechnen:

$$\frac{(LVEDV - LVESV)}{LVEDV} \times 100$$

Die Ejektionsfraktion ist ein wichtiger prognostischer Parameter. Die Bestimmung der Ejektionsfraktion erfolgte mittels computergestützter Planimetrie aus der Ventrikulographie.



Die Patienten wurden in vier Gruppen eingeteilt:

- EF >65%                normal
- EF 50-65%            leicht eingeschränkt
- EF 20-49%            mittelgradig stark eingeschränkt
- EF <20%              stark eingeschränkt

43% der biopsierten Patienten wiesen eine global ungestörte Ejektionsfraktion auf, 21,7% eine leicht bzw. 30,9% eine mittelgradig eingeschränkte Ejektionsfraktion und 4,3% eine Ejektionsfraktion kleiner 20% auf. Der mittlere Wert für die Ejektionsfraktion aller Patienten betrug 57,9% (SD= 20,9) und für den Median wurde ein Wert von 60% ermittelt. Betrachtet man die weiblichen Patienten, so findet sich ein Mittelwert von 62% (SD= 20,3) sowie ein Median von 66%. Bei den männlichen Patienten liegen die Werte insgesamt etwas niedriger als bei den weiblichen, hier fand sich ein Mittelwert von 55,9% (SD= 20,9) und ein Median bei 57%. Bei 12 Patienten (1,7%) konnte die Ejektionsfraktion aufgrund fehlenden Datenmaterials nicht bestimmt werden.

### **3.6. Messung der Herzfrequenz während der Untersuchung**

Die Messung der Herzfrequenz während der Herzkatheteruntersuchung ergab für beide Geschlechter einen Mittelwert von 73 Schlägen/Minute (SD= 15,7).

Die Bestimmung des dazugehörigen Medians, ebenfalls für beide Geschlechter zusammen, ergab 70 Schläge/Minute.

### **3.7. Bestimmung des linksatrialen Durchmessers**

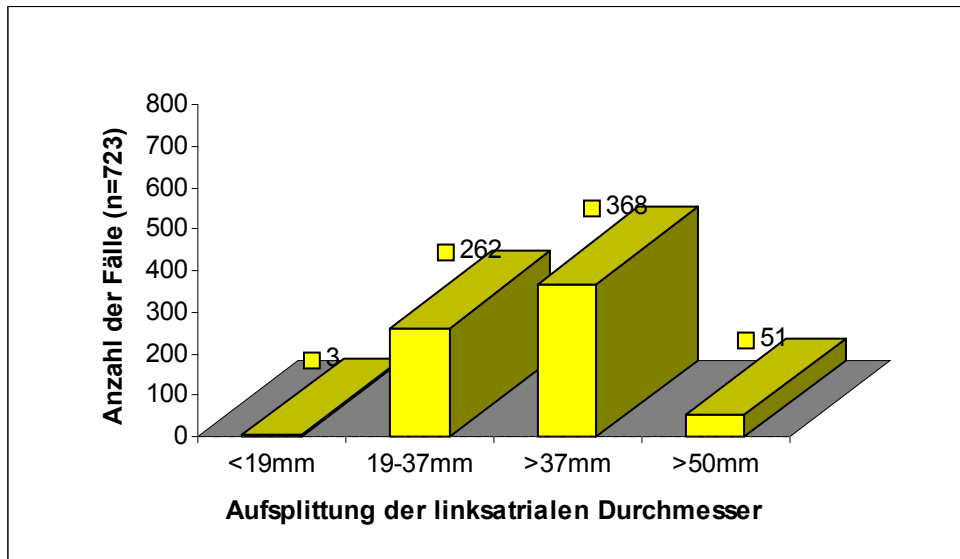
Die Bestimmung des Durchmessers des linken Atriums (LAD) erfolgte mittels M-Mode Echokardiogramm bei parasternaler Anlotung am Ende der Ventrikelsystole.

Zur Veranschaulichung wurden sämtliche Werte für die jeweiligen Durchmesser des linken Atriums der einzelnen Biopsierten in vier Gruppen unterteilt und graphisch dargestellt (siehe Abb. 6).

Als Kriterien zur Einteilung der Gruppen wurden bestimmt:

- <19mm      kleiner links atrialer Durchmesser
- 19-37mm    im Normalbereich liegender links atrialer Durchmesser
- >37mm      mittelgradig vergrößerter links atrialer Durchmesser
- >50mm      stark vergrößerter links atrialer Durchmesser

**Abbildung 6: Verteilung der Vorhofgrößen**



Aus dem Diagramm ist erkenntlich, dass von den 723 Patienten 262, das entspricht 36%, einen links atrialen Durchmesser im Normbereich aufwiesen. Bei insgesamt 58% der Biopsierten wurde ein vergrößerter links atrialer Durchmesser vorgefunden. Von diesen 58% gehörten 51% der Gruppe >37mm und 7% der Gruppe >50mm an. Bei 0,5% der Patienten wurde ein links atrialer Durchmesser <19mm gefunden. Weiterhin konnte bei 5,5% der Patienten der links atriale Durchmesser aufgrund fehlender Angaben nicht ermittelt werden.

Der links atriale Durchmesser aller Patienten betrug 39,6mm (SD= 7,6) und der Median wies einen Wert von 40mm auf.

Betrachtet man allein die weiblichen biopsierten Patienten, so errechnet sich ein Mittelwert von 37mm (SD=6,8) und ein Median von 36mm. Die männlichen Patienten wiesen mit einem Mittelwert von 41mm (SD=7,6) und einem Median von 41mm im Schnitt 10% höhere Werte auf als die weiblichen Patienten (siehe Tabelle 1).

**Tabelle 1 :**

	Insgesamt:	Frauen:	Männer:
<b>Mittelwert</b>	39,6mm	37mm	41mm
<b>SD</b>	7,6	6,8	7,6
<b>Median</b>	40mm	36mm	41mm
<b>Minimum</b>	17mm		
<b>Maximum</b>	64mm		

Der kleinste gefundene Wert für einen links atrialen Durchmesser betrug 17mm, wohingegen der größte gemessene Wert eines links atrialen Durchmessers 64mm betrug.

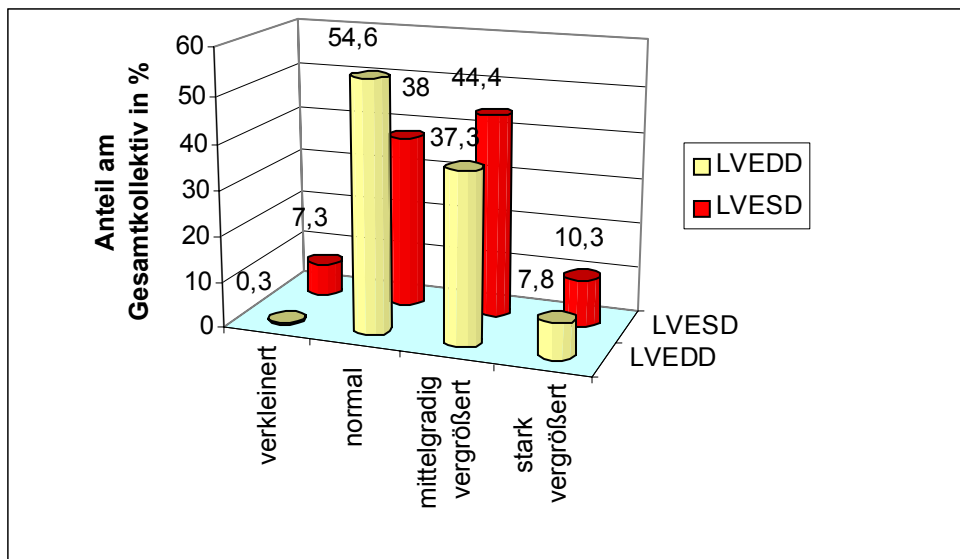
### **3.8. Bestimmung von linksventrikulär enddiastolischem und links-ventrikulär endsystolischem Durchmesser und Berechnung der prozentualen Durchmesserverkürzung**

Die Bestimmung des linksventrikulären endsystolischen (LVESD) bzw. enddiastolischen (LVEDD) Diameters erfolgte ebenfalls mittels M-Mode Echokardiogramm bei parasternaler Anlotung, wobei die Messstelle sich unmittelbar unter der Mitralsegelebene zu befinden hat. Die so ermittelten Werte sind in Abbildung 7 für die linksventrikulär endsystolischen und enddiastolischen Durchmesser zusammen gegenübergestellt.

Es wurde folgende Unterteilung gewählt:

	<i>verkleinert</i>	<i>Normalwert</i>	<i>mittelgradig vergrößert</i>	<i>stark vergrößert</i>
- für LVEDD:	<37mm	37-56mm	57-70mm	>70mm
- für LVESD:	<27mm	27-37mm	38-57mm	>57mm

**Abbildung 7 : Prozentuale Gegenüberstellung der linksventrikulär enddiastolischen und endsystolischen Durchmesser**



Auffällig ist, dass der prozentuale Anteil der linksventrikulären endsystolischen bzw. enddiastolischen Durchmesser zwar in der Gruppe „stark vergrößert“ noch in etwa gleich hoch ist, in den restlichen Gruppen jedoch zusehends differiert. So sind die Werte für den linksventrikulär enddiastolischen Durchmesser in der Gruppe „mittelgradig vergrößert“ mit 44,4% (das entspricht 279 von 723 Fällen) um 8% höher als die Werte für den linksventrikulär enddiastolischen Durchmesser mit 37,3% (entspricht 255 von 723 Fällen).

Als „normal“ wurden wiederum, mit 54,6% (entspricht 373 von 723 Fällen), 36% mehr linksventrikulär enddiastolische Durchmesser befunden als linksventrikulär endsystolische Durchmesser (nur 239 von 723). Als „verkleinert“ wurden 2 von 723 linksventrikulär enddiastolischen Durchmessern und 46 von 723 linksventrikulär endsystolischen Durchmessern befunden.

Von 5,5% der linksventrikulär enddiastolischen Durchmesser sowie 13% der linksventrikulär endsystolischen Durchmesser konnten keine Angaben ermittelt werden.

In Tabelle 2 finden sich die Werte für Median, Mittelwert und Standardabweichung unter Berücksichtigung der Geschlechter für linksventrikulär enddiastolischen Durchmesser und linksventrikulär endsystolischen Durchmesser zusammengestellt.

**Tabelle 2 : Geschlechtliche Auftrennung der linksventrikulär enddiastolischen und endsystolischen Durchmesser**

	linksventrikulär enddiastolische Durchmesser			linksventrikulär endsystolische Durchmesser		
	<i>Insgesamt</i>	<i>Frauen</i>	<i>Männer</i>	<i>insgesamt</i>	<i>Frauen</i>	<i>Männer</i>
<b>Mittelwert</b>	56mm	52mm	58mm	41mm	37mm	43mm
<b>SD</b>	9,5	8,7	9,2	11,7	10,6	11,6
<b>Median</b>	55mm	50mm	58mm	39mm	34mm	42mm
<b>Maximum</b>	92mm			80mm		
<b>Minimum</b>	35mm			18mm		

Anhand der direkt aus dem Echokardiogramm bestimmten linksventrikulären Durchmesser lässt sich nun indirekt die prozentuale systolische Durchmesserverkürzung (FS) mit Hilfe folgender Formel berechnen:

$$\frac{(LVEDD-LVESD) \times 100}{LVEDD}$$

Die Bestimmung der prozentualen systolischen Durchmesserverkürzung erlaubt eine orientierende Aussage über den Funktionszustand des myokardialen Segmentes, welches bei Ermittlung der linksventrikulär enddiastolischen Durchmesser und linksventrikulär endsystolischen Durchmesser erfasst wurde. In diesem Fall entspricht das Segment dem basalen linken Ventrikel. Die prozentuale systolische Durchmesserverkürzung wurde aus Median und Mittelwert der linksventrikulär enddiastolischen und linksventrikulär endsystolischen Durchmesser für Männer, Frauen sowie Männer und Frauen zusammen errechnet:

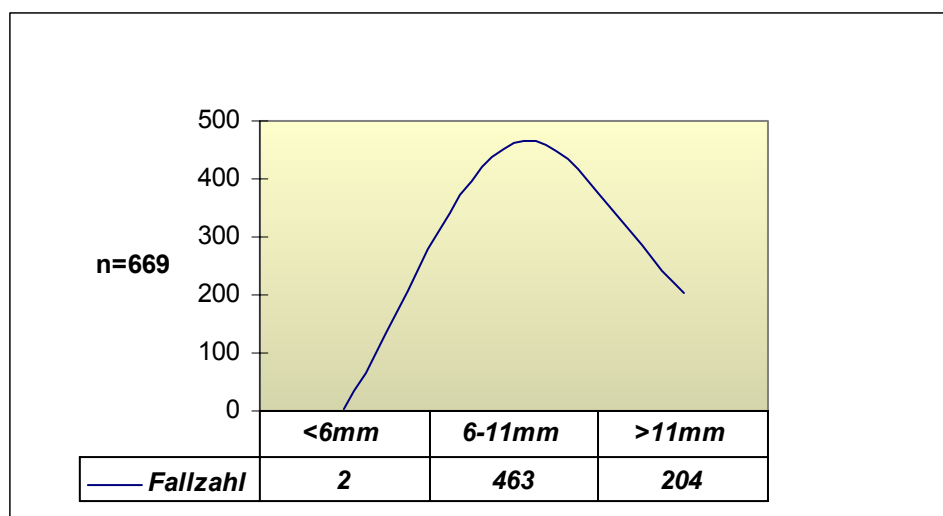
	Männer	Frauen	Insgesamt
<b>Mittelwert</b>	<b>26%</b>	<b>29%</b>	<b>27%</b>
<b>Median</b>	<b>28%</b>	<b>32%</b>	<b>30%</b>

Nimmt man an, dass eine prozentuale systolische Durchmesser verkürzung zwischen 25-45% im Normbereich ist, dass Werte <25% auf eine mäßige bzw. erst Werte >20% auf eine bedeutsame Einschränkung der linksventrikulären Funktion hinzuweisen vermögen, so erweist sich, dass sämtliche Werte der prozentualen systolischen Durchmesser verkürzung des Patientenkollektives noch innerhalb des Normbereiches liegen, wenn auch an dessen unterer Grenze.

### **3.9. Bestimmung der Interventrikularseptumsdicke in Diastole und Systole und Berechnung der prozentualen Waddickenzunahme**

Die nach echokardiographischer Bestimmung erhaltenen Werte für die Dicke des Interventrikularseptums in der Diastole (IVSd) finden sich in Abbildung 8 graphisch veranschaulicht. Die Verteilung der Werte wurde unter Annahme einer Normaldicke für die Dicke des Interventrikularseptums in der Diastole von 6-11mm vorgenommen.

**Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der Interventrikularseptumsdicken**



Aus Abbildung 8 lässt sich entnehmen, dass 69,2% der Patienten eine Dicke des Interventrikularseptums im Normbereich aufwiesen. Bei 0,3% der Patienten betrug die Dicke des Interventrikularseptums weniger als 6mm und immerhin 30,5% der Patienten wiesen mit Werten über 11mm ein verdicktes Interventrikularseptum auf. Von 54 Biopsiefällen (entspricht 7,5%) konnte die Dicke des Interventrikularseptums nicht ermittelt werden.

Der mittlere Wert für die Dicke des Interventrikularseptums in der Diastole fand sich bezogen auf das Gesamtkollektiv bei 10,7mm (SD=2), ein Median wurde bei 11mm bestimmt (siehe Tabelle 3). Die Ergebnisse für die Patientinnen lagen mit einem Mittelwert von 10,1mm (SD=2,3) bzw. einem Median von 10mm unter den Gesamtwerten. Bei den Männern lag der Mittelwert für die Dicke des Interventrikularseptums bei 11mm (SD=2,2) und der Median ebenfalls bei 11mm.

**Tabelle 3 : Gegenüberstellung der Interventrikularseptumsdicke in Diastole und Systole bezogen auf alle Patienten**

	<b>Septumdicke, diastolisch</b>	<b>Septumdicke, systolisch</b>
<b>Median</b>	<b>11mm</b>	<b>13mm</b>
<b>Mittelwert</b>	<b>10,7mm</b>	<b>13,6mm</b>
<b>SD</b>	<b>2,3</b>	<b>5,5</b>
<b>Minimum</b>	<b>4mm</b>	<b>7mm</b>
<b>Maximum</b>	<b>23mm</b>	<b>28mm</b>

Zu den ermittelten Interventrikularseptumstärken muss hinzugefügt werden, dass bei insgesamt 244 biopsierten Patienten (33%) Angaben bezüglich der systolischen Septumstärke fehlten.

Aus den vorhandenen Daten (insgesamt n=479) lässt sich nun die prozentuale systolisch-diastolische Wandstärkenzunahme des Interventrikularseptums errechnen. Als Grundlage dienen hierfür die ermittelten Werte für Mittelwert und Median bezogen auf das Gesamtkollektiv.

Die Bestimmung der prozentualen Wanddickenzunahme erlaubt, ähnlich wie die prozentuale systolische Durchmesserverkürzung, eine Aussage über den lokalen myokardialen Funktionszustand im untersuchten Areal. Sie lässt sich mit folgender Formel berechnen:

$$\frac{(IVSs - IVSd) \times 100}{IVSd}$$

Das Ergebnis der prozentualen Wanddickenzunahme ergab bezogen auf den Mittelwert 27% sowie für den Median 18%. Unter Annahme eines Normalwertbereiches für die prozentuale Wanddickenzunahme von 30-60% liegen somit alle Patienten, für welche die prozentuale Wanddickenzunahme errechnet wurde, unterhalb des Normbereiches.

### **3.10. Vorliegen einer Mitralinsuffizienz vor und nach Endomyokardbiopsie**

Bei allen 723 biopsierten Patienten wurde bei der echokardiographischen Untersuchung vor der Endomyokardbiopsie sowie bei dem anschließenden Kontrollechokardiogramm auf das Vorliegen einer Mitralinsuffizienz (MI) geachtet. Zur Bestimmung des Ausmaßes der Insuffizienz wurde die Unterteilung der Mitralinsuffizienz in vier Schweregrade zu Rate gezogen, wobei galt:

- Mitralinsuffizienz Grad 1 : leichte Insuffizienz
- Mitralinsuffizienz Grad 2 : mäßige Insuffizienz
- Mitralinsuffizienz Grad 3 : beträchtliche Insuffizienz
- Mitralinsuffizienz Grad 4 : schwere Insuffizienz

Vor der Endomyokardbiopsie wurde bei 134 biopsierten Patienten (entspricht 18,5% des Patientengutes) eine Mitralinsuffizienz echokardiographisch diagnostiziert.

Die Verteilung der Schweregrade ist in Tabelle 4 aufgeschlüsselt.



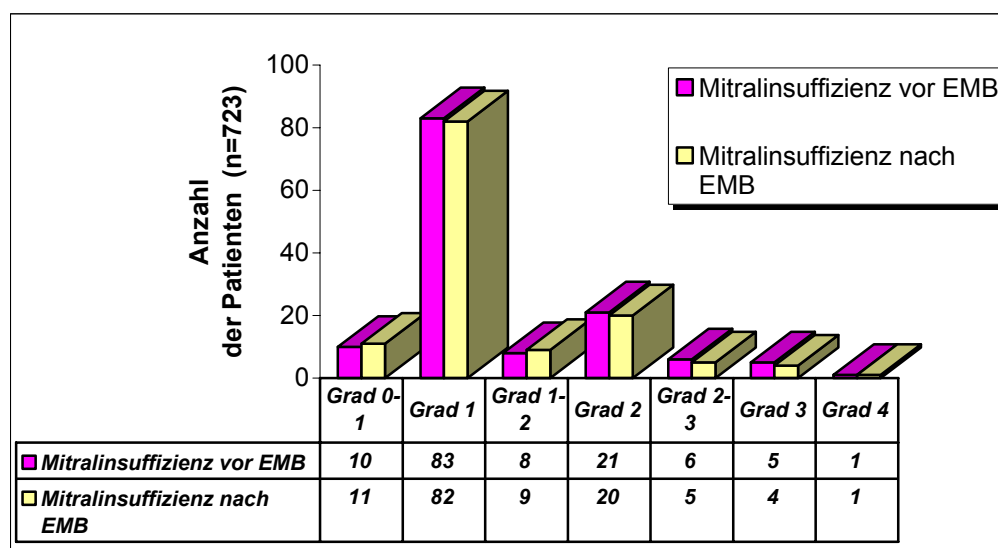
**Tabelle 4 : Verteilung der Schweregrade der Mitralsuffizienz vor Endomyokardbiopsie**

	Patienten	
Mitralsuffizienz Grad 0-1	10	( 7,5%)*
Mitralsuffizienz Grad 1	83	( 62%)*
Mitralsuffizienz Grad 1-2	8	( 6%)*
Mitralsuffizienz Grad 2	21	( 15,6%)*
Mitralsuffizienz Grad 2-3	6	( 4,5%)*
Mitralsuffizienz Grad 3	5	( 3,7%)*
Mitralsuffizienz Grad 4	1	( 0,7%)*

( \* : proz. Anteil von n=134 )

Nach Endomyokardbiopsie wurde insgesamt bei 132 Fällen (entspricht 18,25%) die Diagnose Mitralsuffizienz gestellt. In Abbildung 9 finden sich alle Patienten mit Diagnose Mitralsuffizienz vor und nach Biopsie, unterteilt in die jeweiligen Schweregrade, gegenübergestellt.

**Abbildung 9 : Verteilung der Mitralsuffizienz (MI) vor und nach Endomyokardbiopsie (EMB)**



Obwohl die Anzahl der biopsierten Patienten mit Mitralinsuffizienz vor und nach Endomyokardbiopsie im Endeffekt nicht stark differiert, so gibt es doch einige Auffälligkeiten.

In 114 Fällen entsprach die vor der Endomyokardbiopsie gestellte Diagnose der Mitralinsuffizienz derjenigen nach Biopsie, was immerhin 85% (n=134) der Fälle entspricht. Bei 20 biopsierten Patienten (15%) ergaben sich Änderungen hinsichtlich des Ausprägungsgrades bzw. des Auftretens der Mitralinsuffizienz. So wurde bei insgesamt 9 Fällen eine Mitralinsuffizienz neu diagnostiziert, davon siebenmal eine Mitralinsuffizienz Grad 1, einmal eine Mitralinsuffizienz Grad 0-1 und in einem Fall eine Mitralinsuffizienz Grad 1-2. Nicht mehr diagnostiziert wurde die Mitralinsuffizienz bei insgesamt 11 Fällen: achtmal lautete die Diagnose keine Mitralinsuffizienz bei vorher diagnostizierter Mitralinsuffizienz Grad 1 und jeweils einmal bei vorher festgestellter Mitralinsuffizienz Grad 2, Grad 2-3 sowie Grad 3 (siehe Tabelle 6).

**Tabelle 6 : Änderungen der Mitralinsuffizienz nach Endomyokardbiopsie**

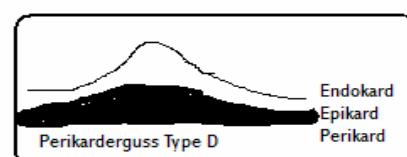
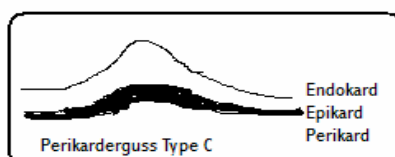
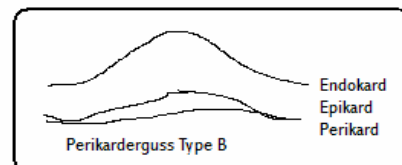
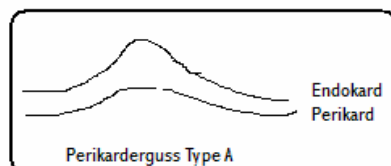
	Anzahl der Fälle		Anzahl der Fälle
- Mitralinsuffizienz von Grad 0 auf 0-1	1	- Mitralinsuffizienz von Grad 1 auf 0	8
- Mitralinsuffizienz von Grad 0 auf 1	7	- Mitralinsuffizienz von Grad 2 auf 0	1
- Mitralinsuffizienz von Grad 0 auf 1-2	1	- Mitralinsuffizienz von Grad 2-3 auf 0	1
		- Mitralinsuffizienz von Grad 3 auf 0	1

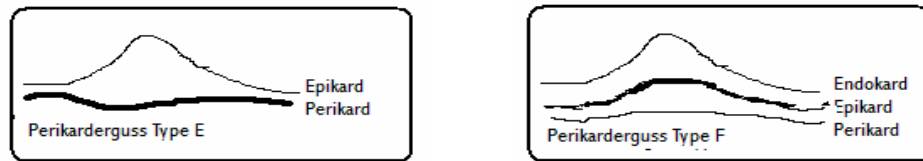
Änderungen des Ausprägungsgrades einer bereits vor der Endomyokardbiopsie diagnostizierten Mitralinsuffizienz wurden in keinem der 134 Mitralinsuffizienz -Fälle festgestellt.

### 3.11. Vorliegen eines Perikardergusses vor und nach Endomyokardbiopsie

Ähnlich wie im vorangegangenen Abschnitt wurde bei jedem biopsierten Patienten im vor der Endomyokardbiopsie erfolgten Echokardiogramm auf das Vorliegen eines Perikardergusses (PE) geachtet, dieser klassifiziert und mit dem Befund der echokardiographischen Kontrolle nach Biopsie hinsichtlich Veränderungen des Ausmasses und Schweregrades verglichen. Der Nachweis und die Klassifikation eines Perikardergusses erfolgen durch Bestimmung der Separation von Epikard und Perikard im M-Mode Echokardiogramm und deren Klassifikation nach Horowitz (1974 <sup>38</sup>). Dabei lassen sich insgesamt sechs verschiedene Stadien unterscheiden:

- PE Typ a : *kein Erguss*
- PE Typ b : *systolische Separation* (feuchtes Perikard)
- PE Typ c : *mäßige systolisch/diastolische Separation* (kleiner Erguss)
- PE Typ d : *ausgeprägte systolisch/diastolische Separation* (klassischer Erguss)
- PE Typ e : *Perikardfibrose*
- PE Typ f : *in Organisation befindlicher Erguss*



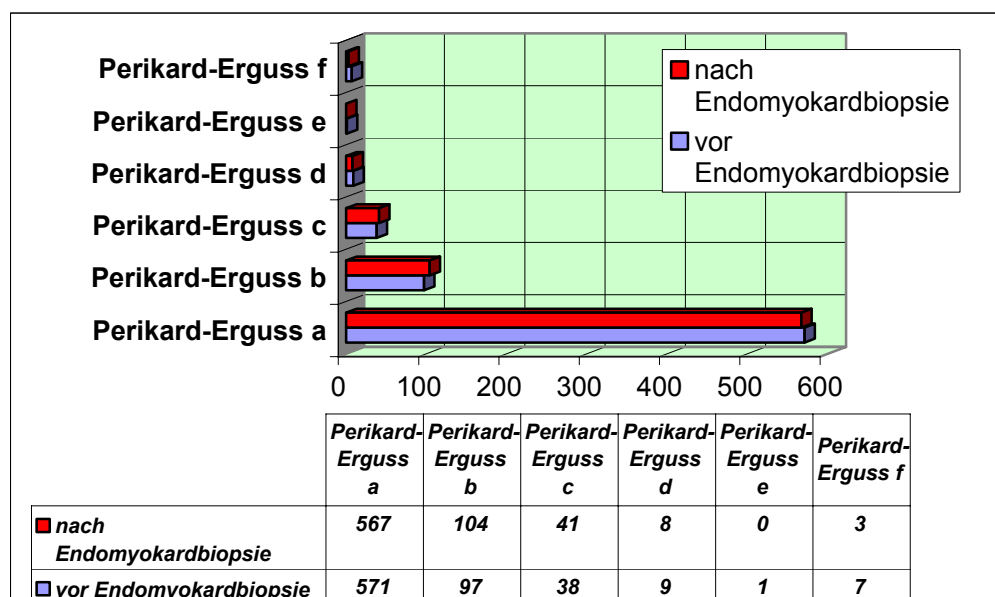


Darüber hinaus wurde die Beschreibung der oben genannten Stadien ergänzt durch die Angabe der Verteilung des Ergusses in Systole und Diastole sowie der Position vor oder hinter dem Herzen, um in Grenzfällen das Ausmass des Perikardergusses besser einschätzen zu können (zum Beispiel: Perikarderguss Typ d; Separation diastolisch anterior: 2mm; diastolisch posterior: 3mm; systolisch anterior: 3mm; systolisch posterior: 5mm). In den folgenden Darstellungen wird auf diese ergänzende Verteilungsbeschreibung übersichtshalber verzichtet.

Von allen 723 biopsierten Patienten wiesen 571 (entspricht 79% von 723) vor der Endomyokardbiopsie keinen Perikarderguss auf, wohingegen bei 152 (21%) Patienten ein Perikarderguss (Typ b-f) unterschiedlich grossen Ausmasses festgestellt wurde.

Bei Ultraschallkontrolle nach Endomyokardbiopsie wiesen 567 (78%) Patienten keinen Erguss auf. Bei 156 (22%) Patienten fiel ein Perikarderguss (Typ b-f) auf. Anzahl und Verteilung der einzelnen Perikardergüsse vor und nach Endomyokardbiopsie sind in Abbildung 10 für das gesamte Patientengut gegenübergestellt.

**Abbildung 10 : Gegenüberstellung der Perikarderguss vor und nach Endomyokardbiopsie**



Die größten Differenzen zwischen dem Ausmass der Perikardergüsse vor und nach Biopsie lassen sich aus Abbildung 10 allerdings nicht erkennen. So gab es bei insgesamt 125 Fällen in dieser Hinsicht teilweise erhebliche Veränderungen. Bei 38 biopsierten Patienten trat ein Perikarderguss neu auf, während bei 37 Biopsierten eine Abnahme des vorher bestehenden Perikardergusses von Grad b nach a aufgefallen war. Insgesamt kam es zu 64 Zunahmen des Perikarderguss-Grades und andererseits bei 61 Biopsierten zu einer Abnahme des Perikarderguss-Ausmaßes. Wie sich diese Veränderungen im Detail darstellten, soll in Tabelle 7 verdeutlicht werden.

**Tabelle 7 : Veränderungen des Ausmaßes der Perikardergüsse**  
**nach Endomyokardbiopsie**

	Erguss-Abnahmen		Erguss-Zunahmen
- Von Perikarderguss Typ b auf a	37	- von Perikarderguss Typ a auf b	38
- Von Perikarderguss Typ c auf a	11	- von Perikarderguss Typ a auf c	14
- Von Perikarderguss Typ d auf a	3	- von Perikarderguss Typ a auf d	4
- Von Perikarderguss Typ e auf a	1	- von Perikarderguss Typ a auf f	1
- Von Perikarderguss Typ f auf a	2	- von Perikarderguss Typ b auf c	5
- Von Perikarderguss Typ c auf b	5	- von Perikarderguss Typ b auf d	1
- Von Perikarderguss Typ d auf b	1	- von Perikarderguss Typ c auf f	1
- Von Perikarderguss Typ d auf c	1		

In den nun folgenden Ausführungen werden die Perikarderguss-Zunahmen genauer betrachtet. Die 38 (entspricht 5,3% von 723) Fälle, in denen ein Neuauftreten eines Perikarderguss vom Typ b diagnostiziert wurde, sollen hierbei zunächst keine besondere Berücksichtigung erfahren, da ein Erguss vom Typ b in der Regel beim Patienten keinen Krankheitswert hat, weil es nicht zu hämodynamischen Beeinträchtigungen und einer klinischen Beschwerdesymptomatik kommt. Somit verbleiben 26 Fälle (entspricht 3,6% von 723), die einer genaueren Untersuchung bedürfen.

Unter diesen 26 Biopsiefällen wurde bei 7 Fällen (entspricht 1% von 723) der dringende Verdacht auf einen hämorrhagischen Perikarderguss (häm PE) traumatischer Genese nach der Endomyokardbiopsie mit Hilfe des Echokardiogramms gestellt. Bei 6 der 7 Fälle fanden sich Zeichen einer Perikardtamponade. In diesen 6 Fällen erfolgte direkt in Anschluss an die Endomyokardbiopsie, sprich noch am selben Tag eine Entlastung mittels Perikardpunktion. Diese sechs punktierten Perforationen wiesen bei der echokardiographischen Kontrolle nach der Punktion folgende Veränderungen hinsichtlich des Ausmaßes ihres Ergusses auf:

Bei vier Patienten blieb es nach Entlastung des Ergusses auch in den folgenden Kontrollen bei einem Perikarderguss Typ a, nachdem in der Herzkatheteruntersuchung dreimal ein Perikarderguss Typ d und einmal ein

Perikarderguss Typ c diagnostiziert wurde. In den zwei weiteren Fällen verblieb nach Punktion eines Ergusses der Größenordnung Typ d in den folgenden Kontrollen in den nächsten Tagen in einem Fall noch ein Perikarderguss Typ b sowie in einem weiteren ein Perikarderguss Typ c.

Im Falle des nichtpunktierten Patienten mit dringendem Verdacht auf ein Hämoperikard fand sich bei zuvor diagnostiziertem Perikarderguss Typ a nach Endomyokardbiopsie eine rasche Ergusszunahme auf einen Perikarderguss Typ c, der sich dann allerdings stabilisierte und ohne Auswirkungen auf die Hämodynamik blieb.

Um der Frage nachzugehen, ob sich außer diesen sechs entdeckten Perforationen unter den übrigen verdächtigen Erguss-Zunahmen möglicherweise noch weitere, unentdeckte Perforationen befinden, wurden zusätzlich folgende Parameter erhoben:

- 3.11.1: Verteilung der Biopsieentnahmen auf linken und rechten Ventrikel
- 3.11.2: Klinische Beschwerdesymptomatik nach Endomyokardbiopsie
- 3.11.3: Blutbildveränderungen nach Endomyokardbiopsie
- 3.11.4: Dauer der Revision des Perikardergusses

Sowie für die punktierten Patienten mit Hämoperikard darüber hinaus:

- 3.11.5: Menge und Zusammensetzung des gewonnenen Punktes
- 3.11.6: Verlängerung des Aufenthaltes auf Intensivstation

### **3.11.1: Verteilung der Endomyokardbiopsie auf linken/rechten Ventrikel**

Bei den insgesamt 26 biopsierten Patienten wurde in:

- 17 Fällen der linke Ventrikel,
- 1 Fall der rechte Ventrikel und
- 8 Fällen linker und rechter Ventrikel biopsiert.

Betrachtet man die Patienten mit Hämoperikard gesondert, so ergibt sich folgende Aufteilung:

In

- 2 Fällen wurde der linke Ventrikel,
- 1 Fall der rechte Ventrikel und in
- 3 Fällen linker und rechter Ventrikel biopsiert.

### **3.11.2. Beschwerdesymptomatik nach Endomyokardbiopsie**

Die Angaben über eine mögliche Beschwerdesymptomatik wurden den Pflegeberichten aus der ersten Woche nach Endomyokardbiopsie, welche in den jeweiligen Patientenakten zu finden waren, entnommen. Hierbei werden die Patienten mit punktiertem Hämoperikard und die sonstigen getrennt aufgelistet.

#### **1.) Patienten mit punktiertem hämorrhagischem Perikarderguss:**

Von den Patienten mit punktiertem Hämoperikard gaben:

- vier Patienten keinerlei Beschwerden nach Punktion an,
- ein Patient gab einen Tag lang anhaltende starke Schulterschmerzen und
- ein Patient drei Tage lang anhaltende retrosternale Schmerzen an.

Aufgrund der Tatsache, dass bei allen Patienten mit hämorrhagischem Perikarderguss die Punktion noch am selben Tage erfolgte, konnten keine Angaben über eine mögliche Beschwerdesymptomatik vor der Perikardpunktion gemacht werden.

#### **2.) Sonstige Patienten:**

Von den verbliebenen 20 biopsierten Patienten gaben:

- 15 Patienten keine Beschwerden nach Endomyokardbiopsie an,
- 2 Patienten gaben einen Tag lang anhaltende Rückenschmerzen,
- 1 Patient einen Tag lang anhaltende LWS- und Hüftschmerzen,
- 1 Patient zwei Tage lang anhaltende Übelkeit und
- 1 Patient einen Tag lang anhaltenden leichten Schwindel mit vermehrtem Durstgefühl an.

Der Patient mit nichtpunktiertem V.a. Hämoperikard gab keine Beschwerden nach Biopsie an.



	Erguss-Zunahme mit Entwicklung einer Perikardtamponade	Erguss -Zunahme ohne Entwicklung einer Perikardtamponade
- Keine Beschwerden	<b>4 Fälle (15% von 26)</b>	<b>15 Fälle (58% von 26)</b>
- Rückenschmerzen	<b>0</b>	<b>3 Fälle (11% von 26)</b>
- Retrosternale Schmerzen	<b>1 Fall (3,8% von 26)</b>	<b>0</b>
- Schulterschmerzen	<b>1 Fall (3,8% von 26)</b>	<b>0</b>
- Übelkeit	<b>0</b>	<b>1 Fall (3,8% von 26)</b>
- Schwindel	<b>0</b>	<b>1 Fall (3,8% von 26)</b>

### **3.11.3. Blutbildveränderungen nach Endomyokardbiopsie**

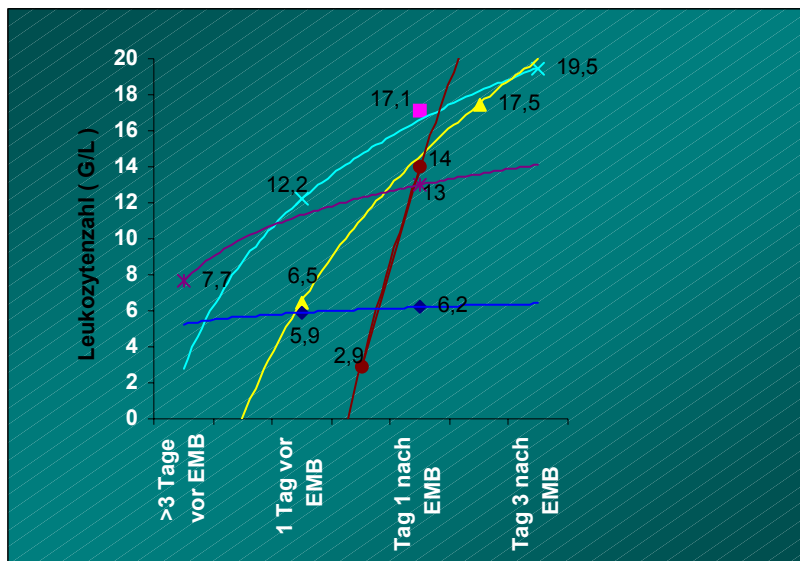
Hierbei wurden die Labordaten der 26 Biopsiefälle mit Perikarderguss-Zunahme nach Veränderungen durchsucht, welche unmittelbar nach der Endomyokardbiopsie neu aufgetreten waren. Insbesondere wurde nach unspezifischen Entzündungszeichen und Anzeichen für eine vorangegangene Gewebeschädigung gesucht, die als mögliche Hinweise auf eine Perforation des Myokards bei Endomyokardbiopsie gewertet werden könnten. Die im Folgenden untersuchten Laborparameter waren die Leukozytenzahl, die LDH und das c-reaktive Protein (CRP). Als Referenzbereiche für die jeweiligen Parameter wurde angenommen:

- Leukozytenzahl : 4,3-10,0 G/L
- LDH: 120-240 U/L
- CRP: <5 mg/dl

In den folgenden Darstellungen werden Patienten mit punktiertem hämorrhagischem Perikarderguss und sonstige wiederum getrennt beobachtet.

Die eindrucksvollsten Ergebnisse bei den Patienten mit punktiertem Perikarderguss lieferte die Bestimmung der Leukozytenzahl, wie nun in Abbildung 11 dargestellt:

**Abbildung 11:** Anstieg der Leukozytenzahl nach Endomyokardbiopsie bei Patienten mit punktiertem Perikarderguss



Aus der Graphik lässt sich erkennen, dass bei fünf der sechs punktierten Patienten die Leukozytenzahl nach Punktion teilweise erheblich überhalb des Referenzbereiches liegt. Bei einem Patienten blieb die Leukozytenzahl unauffällig und bei wiederum einem Patienten konnte die Leukozytenzahl vor Endomyokardbiopsie nicht bestimmt werden.

Die übrigen beiden erhobenen Parameter sind in Tabelle 8 zusammen mit der eben dargestellten Leukozytenzahl und der bei den Patienten gestellten Hauptdiagnose gegenübergestellt.

**Tabelle 8 : Gegenüberstellung von Laborparametern und Diagnose  
bei Patienten mit punktiertem Perikarderguss**

In den freien, nicht ausgefüllten Feldern (-) erwiesen sich die Werte als unauffällig.

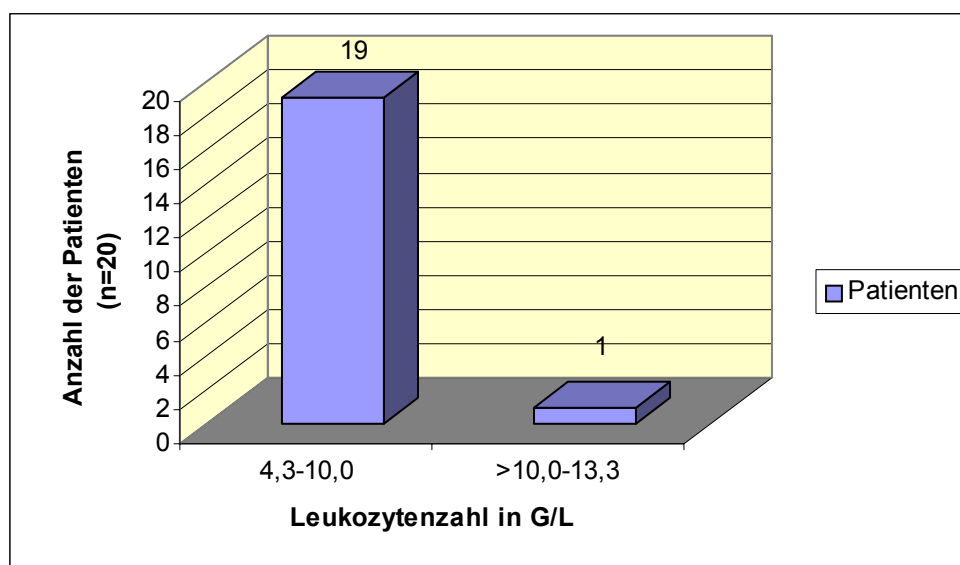
		>3Tage vor EMB	1Tag v. EMB	Tag 0 n. EMB	Tag 1 n. EMB	Tag 2 n. EMB	Tag 3 n. EMB	Diagnose
<b>Patient 1</b>	Leukozyten* LDH* CRP	- - -	- - -	- - -	<b>17,1</b> <b>286</b> <b>+5,2</b>	- <b>626</b> <b>+26,5</b>	- - -	dil. Kardio- myopathie
<b>Patient 2</b>	Leukozyten LDH CRP	- - -	<b>6,5</b> - -	- - -	- - -	<b>17,5</b> <b>261</b> <b>+9,3</b>	- - -	Perikarditis
<b>Patient 3</b>	Leukozyten LDH CRP	- - -	<b>12,2</b> - -	- - -	- - -	- - -	<b>19,5</b> - -	Normal- befund
<b>Patient 4</b>	Leukozyten LDH CRP	<b>7,7</b> - -	- - -	- - -	<b>13,0</b> - -	- - <b>+10,9</b>	- - -	dil. Kardio- myopathie
<b>Patient 5</b>	Leukozyten LDH CRP	- - -	<b>5,9</b> - -	- - -	<b>6,2</b> - -	- - -	- - -	Parvo B19 Herzmuskel- persistenz
<b>Patient 6</b>	Leukozyten LDH CRP	- - -	- - -	<b>2,9</b> - -	<b>14,0</b> - -	- - -	- - -	Parvo B19 Herzmuskel- persistenz

\*: Angabe der Leukozyten in G/L, bzw. der LDH in U/L, der CRP in mg/dl

Die Tabelle zeigt, dass kein unmittelbarer Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer entzündlichen Herzerkrankung und den plötzlichen Anstiegen der erhobenen Laborparameter besteht. Sowohl die Kürze des Anstieg-Intervalls, als auch das Vorliegen einer Leukozytose bei Patienten ohne entzündliche Herzerkrankung (siehe Patient 1,3 und 4) bzw. das Fehlen einer solchen z.B. bei Patient 5 scheint dies zu untermauern. Darüber hinaus konnte bei keinem der sechs Patienten eine zusätzliche Erkrankung, die eine derartige Blutbildveränderung rechtfertigen könnte, aus den Krankenakten entnommen werden. Somit ist es wahrscheinlich, dass die Laborparameter-Anstiege durch die Perforation während der Endomyokardbiopsie und die anschließende Perikardpunktion entstanden sind.

Bei den übrigen 19 Patienten mit ungeklärter Perikarderguss-Zunahme sowie dem einen Patienten mit nichtpunktiertem V.a. hämorrhagischen Perikarderguss nach Endomyokardbiopsie erweist sich bei Betrachtung der Leukozytenzahl vor und nach Biopsie nur ein einziger Patient als auffällig. Während bei allen übrigen Patienten, auch dem Patienten mit nichtpunktiertem Perikarderguss, die Leukozytenzahl vor und nach Endomyokardbiopsie sich stets im Referenzbereich von 4,3-10,0 G/L aufhielt, so nahm sie bei einem Patienten von 7,9 G/L drei Tage vor Biopsie bis 13,3 G/L einen Tag nach Biopsie zu ( siehe Abbildung 12 ).

**Abbildung 12 : Darstellung der Leukozytenzahlen bei Patienten mit Perikarderguss-Zunahme ohne Punktion**



Im Falle dieses einen Patienten wurde ebenfalls mit der Diagnose einer dilatativen Kardiomyopathie, die einer nicht entzündlichen Herzerkrankung gestellt. Ebenso fand sich in der Krankenakte kein Hinweis auf eine Erkrankung, welche den Leukozytenanstieg hätte erklären können. Der Patient gab nach der Endomyokardbiopsie einen 1 Tag lang anhaltenden Schwindel, sowie vermehrtes Durstgefühl an. Der Perikarderguss, der nach Biopsie bei ihm diagnostiziert wurde, entsprach dem eines Typ c mit einer systolisch posterioren Separation von 4mm und einer diastolisch posterioren Separation von 2mm. Die Werte für die Laborparameter LDH und CRP erwiesen sich als unauffällig.

Bei allen 20 Patienten mit Perikarderguss -Zunahme ohne Punktion ergab die Untersuchung der LDH- und CRP-Werte keine weiteren Anhaltspunkte, da sich diese während der Betrachtung vor und nach Endomyokardbiopsie stets innerhalb

des Referenzbereiches aufhielten bzw. keine signifikanten Abweichungen vor und nach Biopsie aufzeigten.

#### **3.11.4. Dauer der Revision des Perikardergusses**

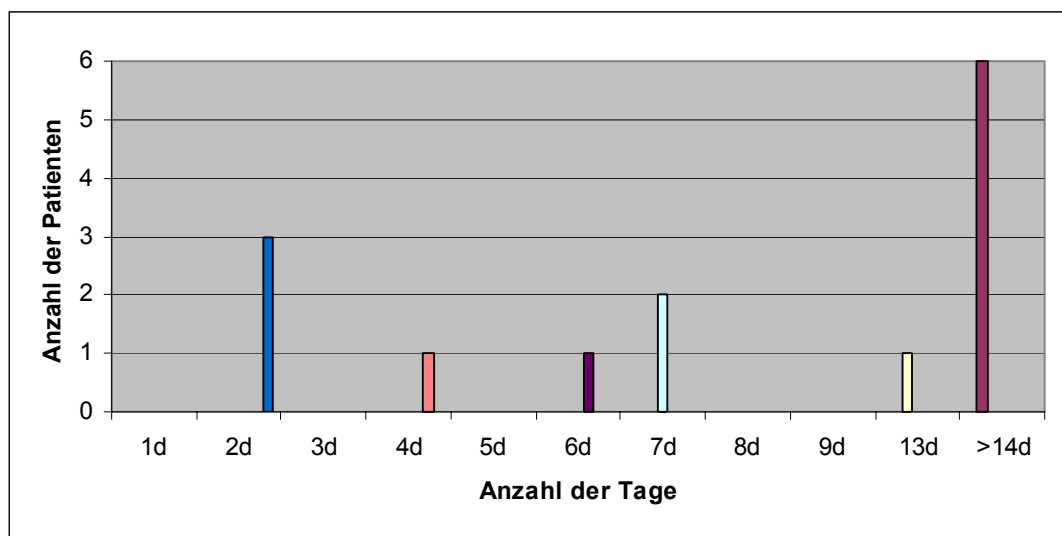
Im Folgenden soll dargestellt werden, wie lange es dauerte bis der Perikarderguss der Patienten vollständig verschwunden bzw. die Patienten mit einem kleinen Resterguss beschwerdefrei entlassen werden konnten. Insofern sollte geklärt werden, ob ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des Ergusses und der Dauer dessen Resorption oder Organisation besteht.

Betrachtet man die sechs Patienten, deren Erguss punktiert wurde, so trat bei vier der sechs nach Punktion kein Perikarderguss mehr auf. Bei einem Patienten wurde drei Tage nach Punktion noch ein Perikarderguss Typ b festgestellt, der wiederum vier Tage später verschwand. Bei diesem Patienten fand sich zwei Tage nach Punktion ein Perikarderguss Typ c und nach weiteren drei Tagen ein Perikarderguss Typ b, der bei einer weiteren echokardiographischen Kontrolle nach 16 Tagen verschwunden war.

Von den übrigen 20 Patienten wurden vier mit einem Perikarderguss Typ b entlassen. Alle vier wiesen zuvor einen Perikarderguss Typ c auf, der sich in zwei Fällen in einem Tag sowie jeweils in einem Fall in drei bzw. vier Tagen verkleinerte. Die durchschnittliche Resorptionsdauer betrug somit in diesem Fall 2,3 Tage. Bei weiteren zwei Patienten konnten keine brauchbaren Daten erhoben werden, sie fallen hier somit aus.

Den verbliebenen Patienten ist gemeinsam, dass bei ihnen entweder eine totale oder aber keine wesentliche Revision des Perikardergusses beobachtet werden konnte (siehe Abbildung 13). Unter Letzteren befindet sich auch der Patient, welcher nicht punktiert werden musste.

**Abbildung 13 :**



Bei sechs Patienten trat nach teils weit über 14 Tagen keine erhebliche Besserung des Ergusses auf, so dass:

- bei dem Patienten mit nichtpunktiertem hämorrhagischem Perikarderguss 6 Monate später ein Zustand nach Perimyokarditis, bei nach Endomyokardbiopsie gestellter Diagnose der abgeheilten Myokarditis, festgestellt wurde,
- bei einem Patienten 2 Monate später ein Perikarderguss Typ f diagnostiziert wurde,
- bei einem Patienten 5 Monate später öfter rezidivierende Perikardergüsse beobachtet wurden, wobei sich die bestehende Diagnose einer Perimyokarditis nicht veränderte, wohingegen
- bei den restlichen drei Patienten der Verdacht auf eine beginnende Perimyokarditis mit Einleitung einer immunsuppressiven Therapie (Colchikum®) gestellt wurde.

Alle diese sechs Patienten wiesen nach Endomyokardbiopsie einen Perikarderguss Typ c auf. Bei den übrigen im Diagramm dargestellten Patienten trat in jedem Fall eine totale Revision des Perikardergusses auf, wobei es sich in einem Fall um einen Perikarderguss Typ d handelte (Dauer der Revision 13 Tage) und in den anderen sieben Fällen jeweils um einen Perikarderguss Typ c. Aus diesen sieben Fällen lässt sich eine durchschnittliche Resortptionsdauer von 4,3 Tagen berechnen.

### **3.11.5. Menge und Zusammensetzung des gewonnenen Punktates**

Bei allen sechs Patienten, bei welchen eine Perikardpunktion durchgeführt wurde, wurde anschließend das gewonnene Punktat mittels laborchemischer, mikrobiologischer und zytologischer Untersuchung begutachtet, um Hinweise auf mögliche entzündliche, autoreaktive oder maligne Prozesse zu erhalten. Weiterhin können morphologische Differenzierungen des Punktates getroffen werden, ob es sich z.B. um einen serösen, purulenten oder hämorrhagischen Erguss handelt. In den hier beobachteten Fällen handelte es sich immer um einen hämorrhagischen Perikarderguss ohne Auftreten atypischer, maligner Zellen.

Die bei der Perikardpunktion gewonnene Menge an Punktat unterschied sich von Fall zu Fall erheblich. So betrug die kleinste gewonnene Menge an Punktat 120ml, während in einem anderen Fall mit 350ml die größte Punktatmenge gewonnen wurde. Im Durchschnitt ergab sich eine Menge von 238ml, die bei den sechs Patienten abpunktiert wurde.

### **3.11.6. Verlängerung des Aufenthaltes auf Intensivstation**

Normalerweise werden die Patienten nach Endomyokardbiopsie sofort auf die Allgemein-Station verlegt. Im Falle aufgetretener Komplikationen wurde die zwischenzeitliche Überwachung auf der Intensivstation notwendig. Bei den sechs Patienten mit der Komplikation eines Hämoperikardes und anschließender Punktion ergaben sich in der Regel längere Liegezeiten auf der Intensivstation. So betrug der kürzeste Aufenthalt auf der Intensivstation noch einen Tag (dies war bei einem Patienten der Fall), der längste jedoch schon sieben Tage (dies war ebenso bei einem Patienten der Fall). Des Weiteren betrug die Liegezeit bei wiederum einem Patienten zwei Tage und bei den restlichen drei Patienten drei Tage. Hieraus ergibt sich eine durchschnittliche Liegezeit auf Intensivstation von 3,2 Tagen. Der Patient mit nichtpunktiertem V.a. hämorrhagischem Perikarderguss verblieb einen Tag auf Intensivstation.

### **3.12. Schmerzen bei Biopsie**

In zwei von den 723 durchgeführten Endomyokardbiopsien (0,3%) gaben die betroffenen Patienten an, während der Biopsie Schmerzen empfunden zu haben. Beide Patienten erwiesen sich im weiteren Verlauf als unauffällig. Es konnten keine Anzeichen für eine mögliche Perforation der Herzwand, wie Zeichen einer beginnenden Perikardtamponade oder Zunahme des vor Endomyokardbiopsie diagnostizierten Perikarderguss-Grades gefunden werden. Auch sonstige Komplikationen während der Untersuchung fanden nicht statt.

Bei beiden Patienten erfolgten weitere Kontrollechokardiogramme nach Endomyokardbiopsie noch später am selben Tage nach der Untersuchung: bei einem Patienten wurde ein vor Endomyokardbiopsie diagnostizierter Perikarderguss Typ c bestätigt und bei dem anderen Patienten blieb es bei einem Perikarderguss Typ a. Bei beiden Patienten bestätigte sich die vor der Untersuchung gestellte Verdachtsdiagnose einer Myokarditis.

### **3.13. Komplikationen**

Insgesamt kam es bei 3,8% der 723 biopsierten Patienten zu Komplikationen, die allerdings in Ausmass und Schwere sehr unterschiedliche Dimensionen annahmen. So kam es bei 9 Biopsierten (entspricht 1,2% von 723) zu vagalen Reaktionen, beispielsweise beim Legen oder Ziehen der Schleusen.

Zählt man die Fälle der vagalen Reaktionen nicht zur Komplikationsrate hinzu, so ergibt sich eine Komplikationsrate von 2,6%, was noch 19 von 723 Biopsiefällen entspricht. Hierbei kam es häufig, d.h. in 6 Fällen (0,8%) zu allergischen Kontrastmittelreaktionen wie z.B. in 2 Fällen zu Sehstörungen mit Augenflimmern bei Blutdruckabfall. In ebenfalls 6 Fällen (0,8%) kam es zur Perforation der Herzwand mit anschließendem hämorrhagischen Perikarderguss und Gefahr einer Herzbeutelamponade. Rechnet man den Patienten mit nicht punktionsbedürftigem hämorrhagischen Perikarderguss dazu, steigt die Häufigkeit des Hämoperikardes auf 1%.

Bei 5 biopsierten Patienten (0,7%) kam es Herzrhythmusstörungen. Hierbei handelte es sich bei 2 Patienten um Kammerflimmern und bei 1 Patient um



Vorhofflimmern während der Endomyokardbiopsie. Bei wiederum 2 Patienten kam es zur Ausbildung eines passageren AV-Blockes 3. Grades.

Die übrigen sowie die eben schon genannten aufgetretenen Komplikationen finden sich in Tabelle 9 aufgelistet.

**Tabelle 9 : Übersicht über die aufgetretenen Komplikationen**

Art der Komplikation		Anzahl d. Fälle
<b>Vagale Reaktionen</b>		<b>9</b> ( 1,2% )
<b>Kontrastmittel-Reaktionen</b>		<b>6</b> ( 0,8% )
<b>Entwicklung eines Hämoperikardes</b>	<i>punktiert:</i>	<b>6</b> ( 0,8% )
	<i>insgesamt:</i>	<b>7</b> ( 1% )
<b>Kammerflimmern</b>		<b>2</b> ( 0,3% )
<b>Vorhofflimmern</b>		<b>1</b> ( 0,1% )
<b>AV-Block 3.° , passager</b>		<b>2</b> ( 0,3% )
<b>Linksherzdekompensation bei Katetherbeginn</b>		<b>1</b> ( 0,1% )
<b>Lungenödem</b>		<b>1</b> ( 0,1% )

Von den soeben aufgeführten Komplikationen entfielen keine auf die Patienten mit ungeklärter Perikarderguss-Zunahme.

### **3.14. Diagnosen nach Endomyokardbiopsie**

#### **3.14.1. Hauptdiagnosen**

Unter dem Begriff Hauptdiagnosen werden die, mit der Endomyokardbiopsie in Zusammenhang stehenden dem Patienten gestellten Diagnosen verstanden, wobei gezeigt werden soll, inwiefern sich die zuvor gestellten Verdachtsdiagnosen bestätigten.

Auf die bei den jeweiligen Patienten darüber hinaus gestellten weiteren Diagnosen soll später eingegangen werden.

In Tabelle 11 sind die erhobenen Hauptdiagnosen, die bei den hier untersuchten 723 biopsierten Patienten nach Auswertung der Endomyokardbiopsie gestellt wurden, ausführlich zusammengestellt.

Auch in diesem Falle gilt, dass aufgrund der Tatsache, dass Diagnosen wie z.B. Herzrhythmusstörungen selten allein als Hauptdiagnose erhoben wurden, die Gesamtzahl der gestellten Diagnosen mit der Zahl der durchgeführten 723 Biopsien nicht übereinstimmt.

**Tabelle 11 : Übersicht über die nach Endomyokardbiopsie  
gestellten Hauptdiagnosen**  
(DCM= dilatative Kardiomyopathie)

Diagnose	Anzahl der Fälle
Myokarditis	<b>149</b> ( 21% )
dil. Kardiomyopathie	<b>186</b> ( 26% )
Z.n. Myokarditis	<b>66</b> ( 9% )
Normalbefund	<b>55</b> ( 7,6% )
Herzrhythmusstörungen	<b>74</b> ( 10% )
Cor Hypertensivum	<b>40</b> ( 5,5% )
Borderline Myokarditis	<b>39</b> ( 5,4% )
Parvo B19-Herzmuskelpersistenz	<b>28</b> ( 3,9% )
Inflammatorische dil. Kardiomyopathie	<b>23</b> ( 3,2% )
Myokarditis+Parvo B19	<b>13</b> ( 1,8% )
Hypertrophe Kardiomyopathie	<b>10</b> ( 1,4% )
Myokarditis+Enterovirus	<b>6</b> ( 0,8% )
Myokarditis+Adenovirus	<b>5</b> ( 0,7% )
Myokarditis+Zytomegalievirus	<b>3</b> ( 0,4% )
Myokarditis+Chlamydien	<b>1</b> ( 0,1% )
Perimyokarditis+Parvo B19	<b>4</b> ( 0,6% )
Perimyokarditis+Chlamydien	<b>1</b> ( 0,1% )
Infl. DCM+Adenovirus	<b>2</b> ( 0,3% )
Infl. DCM+Enterovirus	<b>1</b> ( 0,1% )
DCM+Enterovirus	<b>1</b> ( 0,1% )
DCM+Enterovirus+Adenovirus	<b>1</b> ( 0,1% )
Adenovirus-Herzmuskelpersistenz	<b>7</b> ( 1% )
Zytomegalievirus-Herzmuskelpersistenz	<b>2</b> ( 0,3% )
Enterovirus-Herzmuskelpersistenz	<b>3</b> ( 0,4% )
Entero+Adenovirus-Herzmuskelpersistenz	<b>2</b> ( 0,3% )
Entero+Zytomegalievirus-Herzmuskelpersistenz	<b>1</b> ( 0,1% )
Borrelien-Herzmuskelpersistenz	<b>1</b> ( 0,1% )
Tumor	<b>4</b> ( 0,6% )
V.a. restriktive Kardiomyopathie	<b>1</b> ( 0,1% )
kardiale Sarkoidose	<b>1</b> ( 0,1% )
V.a. Sklerodermieherz	<b>1</b> ( 0,1% )
Ethyltoxische Kardiomyopathie	<b>1</b> ( 0,1% )

Addiert man alle oben in der Tabelle aufgelisteten biopsierten Patienten mit Myokarditis, Perimyokarditis und inflammatorischer dilatativer Kardiomyopathie, so kommt man auf eine Zahl von 289 (entspricht 40%).

Rechnet man zu dieser Zahl auch noch die Fälle, in denen eine virale oder bakterielle Persistenz im Herzmuskel nachgewiesen wurde (46 Fälle) hinzu, so erhält man einen Gesamtanteil entzündlicher Herzerkrankungen am Gesamtkollektiv von 335 von 723 Biopsien (entspricht 46%).

Die Gruppe, welche den zweit höchsten Anteil ausmacht ist, wie auch schon bei den Verdachtsdiagnosen, die der Kardiomyopathien mit insgesamt 197 Fällen (entspricht 27%), wobei die Diagnose der dilatativen Kardiomyopathie 186mal (26%) gestellt wurde. Um Verdachtsdiagnose und tatsächliche Diagnose besser zueinander ins Verhältnis setzen zu können, siehe Tabelle 12.

**Tabelle 12 : Veränderungen der Diagnosen vor und nach Endomyokardbiopsie**

Prozentwerte bezogen auf n=723

	<b>Verdachtsdiagnose Nicht bestätigt</b>	<b>neu diagnostiziert</b>
entzdl. Herzerkrankung insg.*	<b>99</b> ( 14% )	
dil. Kardiomyopathie	<b>3</b> ( 0,4% )	<b>38</b> ( 5,3% )
dil. Kardiomyopathie vs. Myokarditis	<b>15</b> ( 2,1% )	
hypertrophe Kardiomyopathie	<b>2</b> ( 0,3% )	<b>4</b> ( 0,6% )
Myokarditis/Borderline Myokarditis.		<b>43</b> ( 5,9% )
Perimyokarditis		<b>4</b> ( 0,6% )
virale/bakterielle Herzmuskelpersistenz		<b>12</b> ( 1,7% )
Infl. dil. Kardiomyopathie		<b>8</b> ( 1,1% )

( \* : umfasst Peri-/Myokarditis, infl. dil. Kardiomyopathie, Borderline Myokarditis und virale/bakterielle Herzmuskelpersistenz )

Zusätzlich entwickelte sich eine dilatative Kardiomyopathie bei:

- 46 biopsierten Patienten (entspricht 22% von n=212), die zuvor nur die Verdachtsdiagnose Myokarditis/Perikarditis gestellt bekommen hatten sowie bei
- 8 biopsierten Patienten (entspricht 9,5% von n=84) nach abgeheilter Myokarditis.

Des Weiteren wurde bei 6 biopsierten Patienten (7% von n=84) nach abgeheilter Myokarditis immer noch eine virale oder bakterielle Herzmuskelpersistenz festgestellt.

Als neu diagnostiziert galten Fälle, in denen die Verdachtsdiagnose noch nicht die nach Endomyokardbiopsie bestätigte Erkrankung beinhaltete. Hier hielt sich der Anteil der neu diagnostizierten Myokarditiden in etwa die Waage mit dem der neu diagnostizierten dilatativen Kardiomyopathie, der um 0,6% niedriger war.

Vergleicht man den Anteil der Frage nach einer entzündlichen Herzerkrankung von vor der Endomyokardbiopsie mit dem bestätigten Anteil nach der Endomyokardbiopsie, so liegt letzterer um 20% niedriger. Dieser Unterschied von vor der Endomyokardbiopsie noch 479 Fällen auf 335 nach der Endomyokardbiopsie ist maßgeblich durch die Anzahl der Fälle, in denen sich die Verdachtsdiagnose nicht bestätigte (99 Fälle), sowie die Anzahl der abgeheilten Myokarditiden (66 Fälle) zu erklären.

Die Zahl der Kardiomyopathien blieb dahingegen mit nur 0,1% Unterschied zu vor der Biopsie im Endeffekt sehr konstant bei einem Anteil an den Gesamtdiagnosen von 27% nach Endomyokardbiopsie.

### **3.14.2. Weitere Diagnosen**

Betrachtet man die sonstigen bei den Patienten erhobenen Diagnosen, so ist die Häufigkeit des Auftretens einer Herzinsuffizienz am eindrucksvollsten. Von 723 biopsierten Patienten wurde bei 333 Patienten (46%) eine Herzinsuffizienz (HI) diagnostiziert. Trennt man diese gemäss der Klassifikation nach NYHA in ihre vier Stadien auf, so litten:

- 24 Patienten (3,3%) an einer Herzinsuffizienz Grad 1 ohne subjektive Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit,
- 180 Patienten (25%) an einer Herzinsuffizienz Grad 2 mit leichten Einschränkungen der körperlichen Belastbarkeit und mäßiger Leistungsminderung,
- 113 Patienten (16%) an einer Herzinsuffizienz Grad 3 mit erheblicher Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit und
- 16 Patienten (2,2%) an einer Herzinsuffizienz Grad 4 mit bereits in Ruhe auftretenden kardialen Beschwerden.

Weitere häufig erhobene Befunde waren:

- ein arterieller Hypertonus bei 162 der 723 Biopsierten (entspricht 22%),
  - eine Hyperlipidämie bei 140 biopsierten Patienten (entspricht 19%),
  - eine Angina Pectoris Symptomatik bei 63 biopsierten Patienten (entspricht 9%),
- sowie
- bei 25 biopsierten (entspricht 3,5%) Patienten ein Diabetes mellitus, wovon es sich in bis auf drei Fälle um einen Diabetes mellitus Typ 2 handelte.

In Tabelle 13 sind weitere Befunde zusammengestellt.

**Tabelle 13 : weitere seltenere Diagnosen**

Diagnose	Anzahl der Fälle
Aorteninsuffizienz	<b>11</b> ( 1,5% )
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung ( COPD )	<b>9</b> ( 1,2% )
Asthma bronchiale	<b>4</b> ( 0,6% )
Cor pulmonale	<b>2</b> ( 0,3% )
Schlaf Apnoe Syndrom	<b>3</b> ( 0,4% )
Hyperthyreose	<b>2</b> ( 0,3% )
Morbus Addison	<b>2</b> ( 0,3% )
Kollagenosen und Sklerodermie	<b>2</b> ( 0,3% )
Z. n. Borreliose	<b>1</b> ( 0,1% )
Morbus Parkinson	<b>1</b> ( 0,1% )
alpha 1 Antitrypsin-Mangel	<b>1</b> ( 0,1% )

### **3.15. Beobachtungen bei mehrfach biopsierten Patienten**

Die 723 Biopsieentnahmen erfolgten an insgesamt 641 Patienten, 65 Patienten wurden mehr als einmal biopsiert. Aufgrund dieses Sachverhaltes war es möglich an diesen 65 Patienten Beobachtungen anzustellen hinsichtlich:

- 3.14.1: des zeitlichen Intervalls zwischen den Biopsien,
- 3.14.2: der Veränderungen der jeweils gestellten Diagnosen und
- 3.14.3: des therapeutischen Vorgehens bei den jeweiligen Erkrankungen.

### **3.15.1. Größe des zeitlichen Intervalls zwischen den Biopsien**

Von den 65 mehrfach biopsierten Patienten wurden 50 Patienten zweimal, 13 Patienten dreimal und 4 Patienten viermal im beobachteten Zeitraum am Herzen biopsiert. Zusammengerechnet ergibt sich hieraus eine Gesamtzahl von 147 Biopsien (20% von 723). Der durchschnittliche Zeitraum, der zwischen zwei Biopsien verging, betrug für diese 147 Biopsien 7,5 Monate (SD=3,4). Der Wert für den diesbezüglichen Median liegt bei 7 Monaten. Das kürzeste Zeitintervall zwischen zwei Biopsien betrug 2 Monate, während der längste Zeitraum in einem Fall 21 Monate betrug.

### **3.15.2. Veränderungen der gestellten Diagnosen**

Vorab muss bemerkt werden, dass unter diesen 65 Patienten sich nur ein Patient befand, der mit der Diagnose eines malignen Lymphoms keine entzündliche Komponente bei seiner Herzerkrankung aufwies. Bei den übrigen 64 Patienten erstreckten sich die diagnostizierten Erkrankungen von Peri-/Myokarditiden, Borderline-Myokarditiden, inflammatorischer dilatativer Kardiomyopathie, viralen/bakteriellen Herzmuskelpersistenzen bis zu einer hypertrophen Kardiomyopathie mit Parvo B19 Persistenz in einem Fall hin. Die jeweiligen zusätzlichen Biopsien waren somit als Verlaufskontrolle der Erkrankung und der Therapie zu sehen. Tabelle 14 stellt die jeweiligen nach der ersten, zweiten, dritten und vierten Endomyokardbiopsie erhobenen Diagnosen der 65 Patienten zusammen.

Auf die Veränderungen der jeweiligen Diagnosen nach wiederholter Biopsie soll in den nachfolgenden Ausführungen Bezug genommen werden.

**Tabelle 14 : Häufigkeit der jeweiligen Diagnosen nach Endomyokardbiopsie**

<i>Diagnose</i>	<i>nach 1. Biopsie</i>	<i>nach 2. Biopsie</i>	<i>nach 3. Biopsie</i>	<i>nach 4. Biopsie</i>
<b>Myokarditis / infl. Dil. Kardiomyopathie / Perimyokarditis/ Borderline-Myokarditis</b>	47	33	5	
<b>Virale/bakterielle Herzmuskelpersistenz</b>	9	5	2	
<b>Dil. Kardiomyopathie</b>	6	6	3	
<b>Z. n. Myokarditis</b>	2	20	5	2
<b>malignes Lymphom</b>	1	1		

In den folgenden Betrachtungen sind die Diagnosen Borderline-Myokarditis, Peri-/Myokarditis und inflammatorische dilatative Kardiomyopathie unter dem Begriff Myokarditis zusammengefasst.

Die oben aufgeführten Erkrankungen durchliefen nach einem durchschnittlichen Zeitintervall von 7,5 Monaten nach der zweiten Biopsie folgende Veränderungen:

- in 23 Fällen (49% von 47 Patienten) blieb es nach der 2. Endomyokardbiopsie bei einer Myokarditis,
- in vier Fällen entstand aus einer viralen/bakteriellen Herzmuskelpersistenz (HMD) sowie in sechs Fällen aus einer dilatativen Kardiomyopathie eine Myokarditis,
- in 19 Fällen (40%) kam es zu einer Ausheilung der Myokarditis,
- in 6 Fällen (12%) wurde nach abgeklungener Myokarditis eine dilatative Kardiomyopathie diagnostiziert, in einem Fall eine viral/bakterielle Herzmuskelpersistenz (2%),
- in vier Fällen blieb es nach der 2. Endomyokardbiopsie bei der Diagnose viral/bakteriellen Herzmuskelpersistenz, einem Fall kam es zur Ausheilung mit Diagnose Z. n. Myokarditis

Nach der 3. Endomyokardbiopsie kam es bei:

- 5 Patienten zur Ausheilung der Myokarditis,



- 2 Patienten zur Diagnose einer dilatativen Kardiomyopathie nach Myokarditis bzw. bei 1 Patient bei Diagnose Z.n. Myokarditis,
  - 4 Patienten zu Persistenz der Myokarditis sowie bei 1 Patienten erneut zur Myokarditis nach deren vorheriger Ausheilung,
  - 2 Patienten zum Verbleib der Diagnose viral/bakteriellen Herzmuskelpersistenz.
- Nach der 4. Endomyokardbiopsie kam es bei beiden Patienten zur Ausheilung einer Myokarditis.

### **3.15.3. Therapie**

Von 335 biopsierten Patienten (46% von n=723), bei denen eine Herzerkrankung entzündlicher Genese diagnostiziert wurde, wurde in 248 Fällen (74% von n=335) eine immunsuppressive oder immunmodulatorische, antivirale Therapie eingeleitet. Eine:

- immunsuppressive Therapie wurde gegen autoreaktive, virusnegative Myokarditiden mit Prednisolon und Azathioprin durchgeführt,
- immunmodulatorische Therapie :
  - mit Hyperimmunglobulinen bei Nachweis von Zytomegalievirus,
  - mit Immunglobulinen gegen sonstige wie z.B. Adenovirus,
- eine antivirale Therapie mit Interferon alpha gegen Enterovirus positive entzündliche Herzerkrankungen,
- antiphlogistische Therapie mit Colchicin bei Perimyokarditiden mit chronischem Perikarderguss eingeleitet.

Im Falle der mehrfach biopsierten Patienten wurde von insgesamt 147 Biopsien nach 67 (46%) eine antiinflammatorische Therapie eingeleitet. In 61% der Fälle kam es bei der Kontrollbiopsie nach antiinflammatorischer Therapie zu einer diagnostizierten Ausheilung der entzündlichen Herzerkrankung und in 39% der Fälle kam es zu keiner Veränderung der Diagnose oder gelang die Beseitigung des entzündlichen Geschehens nicht vollständig.

### **3.16. Beobachtungen des Krankheitsverlaufes der Patienten mit punktiertem Hämoperikard**

In diesem Abschnitt soll ermittelt werden, ob möglicherweise ein Zusammenhang zwischen der Entwicklung eines Hämoperikardes bzw. dessen Punktion und dem weiteren Krankheitsverlauf, wie beispielsweise der Entwicklung einer entzündlichen Krankheitskomponente, hergestellt werden kann. Bei den sechs Patienten mit punktiertem Hämoperikard verhielten sich die im weiteren zeitlichen Verlauf erhobenen Diagnosen wie folgt:

- In einem Fall wurde nach der Endomyokardbiopsie, in welcher der hämorrhagische Perikarderguss auftrat, die Diagnose einer dilatativen Kardiomyopathie gestellt, 9 Monate später lautete die Diagnose immer noch dilatative Kardiomyopathie.
- In einem Fall kam es 8 Monate später zur neuen Ausbildung einer Myokarditis.
- In einem Fall wurde nach Endomyokardbiopsie eine Perimyokarditis diagnostiziert, bei vorher gestellter Verdachtsdiagnose einer Myokarditis. Zwei Monate später lautete die Diagnose immer noch Perimyokarditis. Ein Perikarderguss war in den Tagen nach Punktion nicht verblieben.
- In einem Fall lautete die nach Endomyokardbiopsie gestellte Diagnose Parvo B19-Herzmuskelpersistenz, nach zuvor gestellter Verdachtsdiagnose einer Myokarditis. 10 Monate später wurde immer noch eine Parvo B19-Herzmuskelpersistenz beschrieben, allerdings nahm die Schwere der diagnostizierten Herzinsuffizienz in dieser Zeitspanne von Grad 1 auf Grad 3 zu. Die Ejektionsfraktion blieb relativ konstant bei über 80%.
- In einem Fall bestätigte sich die nach Biopsie gestellte Diagnose einer Parvo B19-Herzmuskelpersistenz erneut nach 5 Monaten.

## **4. Diskussion**

In der vorliegenden Untersuchung wurden über einen Zeitraum von dreieinhalb Jahren alle am Universitäts-Klinikum Marburg Klinik für Innere Medizin/Kardiologie durchgeführten Endomyokardbiopsien und Patienten mit eingeschlossen, welche zuvor und anschließend echokardiographisch untersucht wurden. Von den insgesamt durchgeführten 822 Biopsien kamen somit 723 Biopsien in Frage.

Untersucht wurde, neben dem Auftreten von Art und Häufigkeit der durch die Endomyokardbiopsie verursachten Komplikationen, insbesondere auf das Vorliegen von Perikardergüssen. Diese wurden echokardiographisch detektiert und deren Verlauf anhand weiterer echokardiographischer Kontrollen dokumentiert.

Es sollte der Frage nachgegangen werden, inwiefern ein Neuauftreten bzw. eine signifikante Zunahme eines Perikardergusses nach Endomyokardbiopsie ein Hinweis auf das Vorliegen einer Ventrikelperforation ist. Folgende weiterführende Überlegungen waren zur Klärung dieser zentralen Frage wichtig:

- Mit welcher Sicherheit lässt sich die Zunahme oder das Neuauftreten eines Perikardergusses im Echokardiogramm überhaupt feststellen?
- Ist eine echokardiographische Kontrolle nach Endomyokardbiopsie nötig oder lässt sich auch allein von der klinischen Beschwerdesymptomatik des Patienten auf das Vorliegen eines hämodynamisch wirksamen Perikardergusses schließen?
- Wie häufig lag bei den biopsierten Patienten ein Perikarderguss vor oder nach Endomyokardbiopsie vor und welche weiteren Ursachen ausser einer traumatischen Genese kommen unter Berücksichtigung der individuellen Krankengeschichte des Patienten für den Perikarderguss in Frage?
- Welche Folgen bzw. eventuelle Spätschäden entstehen für den Patienten aus dem Perikarderguss?

### **4.1. Vorliegen eines Perikardergusses vor und nach Endomyokardbiopsie**

Insgesamt betrachtet fand sich bei allen 723 durchgeführten Biopsien in 79% (571 von 723) der Fälle kein Perikarderguss vor Endomyokardbiopsie und in 21% (152 von 723) der Fälle ein Perikarderguss unterschiedlichen Ausmaßes. Nach

Endomyokardbiopsie fand sich in 78% (567 von 723) der Fälle kein Perikarderguss und bei 22% (156 von 723) der Fälle wiederum ein Perikarderguss. Die prozentuale Zunahme um 1% hat nur einen begrenzten Aussagewert, da sich doch erhebliche, wahrscheinlich untersucherbedingte Schwankungen hinsichtlich der Zu- und Abnahme des festgestellten Perikardergusses in der Kontrollechokardiographie ergaben (siehe Kapitel 3.10.). In letztendlich 26 Fällen (3,6%) wurde eine als relevant betrachtete Ergusszunahme oder als relevant betrachtetes Neuauftreten eines Ergusses beobachtet.

#### **4.1.1. Perikarderguss als Hinweis auf eine Ventrikelperforation**

In sieben Fällen (1% von 723) wurde aufgrund einer raschen Ergusszunahme nach Endomyokardbiopsie und echokardiographisch nachgewiesener Beeinträchtigung der Hämodynamik der dringende Verdacht auf das Vorliegen eines hämorrhagischen Perikardergusses als Zeichen einer Ventrikelperforation gestellt. In sechs der sieben Fälle (0,83% von 723) kam es zur Entwicklung einer Perikardtamponade, die eine anschließende Perikardpunktion erforderlich machte. Um der Frage nachzugehen, ob es bei den restlichen 19 als relevant erachteten Ergusszunahmen bzw. Neuentwicklungen zu einer, die Hämodynamik nicht beeinflussende Ventrikelperforation gekommen ist, wurde bei den jeweiligen Patienten nach laborchemischen Auffälligkeiten und deren klinischer Beschwerdesymptomatik gesucht.

#### **4.1.2. Die Beschwerdesymptomatik des Patienten als Hinweis für eine Ventrikelperforation**

Von den 26 hier näher betrachteten Fällen gaben 19 keinerlei Beschwerden nach Endomyokardbiopsie an (73%). In den 6 Fällen mit Entwicklung einer Perikardtamponade gaben 4 nach Entlastung durch Perikardpunktion keine weiteren Beschwerden an, in einem Fall berichtete der Patient über drei Tage lang anhaltende retrosternale Schmerzen und in wiederum einem Fall wurde über einen Tag lang anhaltende Schulterschmerzen geklagt.

Bei den übrigen Patienten ohne Entwicklung einer Perikardtamponade wurde in 3 Fällen über einen Tag lang anhaltende Rückenschmerzen berichtet, in einem Fall über einen Tag lang anhaltende Übelkeit und in wiederum einem Fall über einen Tag lang anhaltenden leichten Schwindel mit vermehrtem Durstgefühl.

Keiner der Patienten gab Schmerzen während der Untersuchung, bei Biopsieentnahme an.

Von allen insgesamt in dieser Studie untersuchten 723 Endomyokardbiopsien wurde in 2 Fällen (0,3% von 723) über Schmerzen bei Biopsieentnahme berichtet, wobei sich in keinem der beiden Fälle Hinweise für eine Zunahme bzw. Neuauftreten eines Perikardergusses als Hinweis für eine stattgefundene Ventrikelperforation finden liessen.

Das Auftreten von Schmerzen bei oder nach Endomyokardbiopsie wird in der Literatur sehr unterschiedlich als möglicher Indikator für eine Ventrikelperforation bewertet. Sekiguchi und Take et al. (1980 <sup>85</sup>) berichten von 4 Fällen mit Thoraxschmerz bei 6739 durchgeführten Biopsien (0,06%) bei 28 definitiven Ventrikelperforationen (0,42%). Kober et al. (1978 <sup>45</sup>) gibt eine Häufigkeit des Auftretens von Thoraxschmerzen bei fast 10% der durchgeführten Biopsieentnahmen bei nur 1,2% (5 von 413) gesicherten Ventrikelperforationen an. Deckers et al. (1992 <sup>22</sup>) nehmen an, dass sich hinter den meisten thorakalen Schmerzereignissen bei Biopsie eine Ventrikelperforation verbirgt. Hier wurde der Verdacht auf eine stattgefundene Ventrikelperforation in 4 Fällen mit Thoraxschmerz gestellt (0,7% von 543) und von 2 Fällen mit definitiver Perforation mit Thoraxschmerzen berichtet (0,37% von 543).

Als Fazit der hier zusammengetragenen Ergebnisse lässt sich sagen, dass Schmerzen bei oder nach Endomyokardbiopsie durchaus auf eine Ventrikelperforation hinweisen können, ihr alleiniges Vorhandensein aber nicht zum Beweis einer Perforation mit Ergussbildung ausreicht. In jedem Falle sollte eine echokardiographische Kontrolle und weitere klinische Überwachung erfolgen.

#### **4.1.3. Blutbildveränderungen als Hinweis für eine Ventrikelperforation**

Von den in hier untersuchten Laborparametern, der CRP, LDH und Leukozytenzahl, ergaben sich bei Betrachtung der Veränderung der Leukozytenzahlen bei den 6

Fällen mit definitiver Myokardperforation die deutlichsten Unterschiede. Vergleicht man die Leukozytenzahlen vor und nach Endomyokardbiopsie, so ergab sich ein durchschnittlicher Anstieg der Leukozyten um 45%. 5 der 6 Fälle (83%) wiesen Leukozytenzahlen teils deutlich über dem Normbereich auf (siehe Kapitel 3.10.3, Tabelle 8). Bei den restlichen 20 hier untersuchten Perikardergusszunahmen kam es nur in einem Fall (5,3%) zu einem signifikanten Leukozytenanstieg über die Norm hinaus.

Betrachtet man die LDH- und CRP-Werte der 6 definitiven Myokardperforationen, so liessen sich auch für diese teils stark erhöhte Werte finden, allerdings ließ sich hier aufgrund von teilweise fehlenden Angaben nicht immer ein eindeutiger Verlauf dokumentieren. Die übrigen 20 untersuchten Fälle wiesen durchweg im Normbereich befindliche LDH- und CRP-Werte auf.

Die hier gefundenen Veränderungen der Laborparameter bei den 6 definitiven Myokardperforationen müssen auch unter Berücksichtigung der bei den jeweiligen Patienten vorhandenen Erkrankungen und die Einlage des Pigtailkatheters wohl auf die stattgehabte Ventrikelperforation zurückgeführt werden.

Als Fazit lässt sich somit sagen, dass eine signifikante Erhöhung von Leukozytenzahl, LDH und CRP Folge einer Ventrikelperforation mit Pigtailkathetereinlage ins Perikard sein können. Ein alleiniges Vorhandensein von Blutbildveränderungen stellt noch keinen Beweis für eine Ventrikelperforation dar.

Um abschließend zu der Frage zurückzukommen, ob sich unter den weiteren 19 als relevant erachteten Ergusszunahmen unentdeckte, die Hämodynamik nicht beeinflussende Ventrikelperforationen befanden, muss man feststellen, dass Klinik und Blutbildveränderungen keine eindeutigen Bestätigungen liefern. Allerdings bleibt eine traumatische Genese als Ursache für den jeweils neu entstandenen Erguss bzw. Ergusszunahme nach Endomyokardbiopsie die wahrscheinlichste Annahme. Eine weiterführende therapeutische Konsequenz für den Patienten bestand jedoch bei fehlenden Beeinträchtigungen der Hämodynamik und fehlender Klinik nicht, da so kleine traumatische Ventrikelperforationen sich spontan verschließen. Eine Kontrollechokardiographie und klinische Beobachtung des Patienten sollte jedoch in jedem Fall erfolgen.

## **4.2. Häufigkeit des Auftretens eines hämorrhagischen Perikardergusses als Zeichen einer Ventrikelperforation**

Von den 26 als relevant betrachteten Ergusszunahmen wurden bei 6 Fällen (0,83%) Zeichen einer beginnenden Perikardtamponade mit Auswirkung auf die Hämodynamik festgestellt. Nach Perikardpunktion und Analyse des Punktes waren diese auf eine Ventrikelperforation zurückzuführen. In einem Falle wurde der dringende Verdacht auf eine Ventrikelperforation gestellt, nachdem eine rasche Ergusszunahme nach Endomyokardbiopsie festgestellt wurde. Da dieser ohne gravierende Auswirkungen auf Hämodynamik und klinische Beschwerdesymptomatik des Patienten blieb, wurde von einer entlastenden Punktion abgesehen. Insgesamt fand sich somit eine Perforationsrate von 1% (7 von 723 Biopsien).

Auffällig waren die mit durchschnittlich 238 ml (maximal 350 ml) vergleichsweise grossen Ergussmengen bei Hämoperikard. Am wahrscheinlichsten ist dieses Phänomen auf die bei jeder Untersuchung standardmäßig durchgeführte Heparinisierung mit 5000 IE zurückzuführen. Eine Reihe von Studien geben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung hämorrhagischer Perikardergüsse und Tamponaden bei antikoagulativer Therapie im Falle von invasiven Eingriffen an. Dies ist zum einen nach chirurgischen Eingriffen postoperativ (Meurin et al. 2004 <sup>64</sup>, Tsang et al. 1999 <sup>91</sup>, Vasquez et al. 2002 <sup>95</sup>), zum anderen auch nach Ventrikelperforationen beschrieben worden. So berichten Masaki et al. (2002 <sup>59</sup>) und Katsman et al. (2000 <sup>42</sup>) von erhöhten Ergussvolumina unter Heparinisierung bei linksventrikulärer Ventrikelperforation bei Myokardinfarkt.

### **4.2.1 Verteilung auf linken und rechten Ventrikel**

Insgesamt wurde bei den 26 relevanten Ergusszunahmen 17mal allein der linke Ventrikel und 8mal der rechte Ventrikel zusätzlich oder alleine biopsiert.

In den 6 Fällen einer Perforation wurde nur bei 2 Fällen allein der linke Ventrikel biopsiert, in den übrigen 4 Fällen wurde der rechte Ventrikel mitbiopsiert.

Der hohe Anteil an rechtsventrikulären Biopsien in der Gruppe der Ventrikelperforationen bestätigt die Annahme eines größeren Perforationsrisikos

bei Biopsieentnahme am rechten Ventrikel aufgrund seiner im Vergleich zum linken Ventrikel dünneren Wanddicken. Verstärkt wird diese Tatsache noch durch hinzukommendes Vorliegen einer rechtsventrikulären Dilatation, wie auch von Deckers et al. (1992 <sup>22</sup>) und Starling et al. (1991 <sup>88</sup>) beschrieben. In den hier untersuchten 6 Ventrikelperforationen war dies bei zwei Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie der Fall.

In den restlichen 4 Fällen wurde zweimal eine Parvo-B19-Herzmuskelpersistenz, einmal eine Perimyokarditis und einmal ein Normalbefund diagnostiziert.

#### **4.2.2 Vergleich der hiesigen Perforationsrate mit anderen Studien**

Im folgenden Abschnitt soll die in dieser Studie erhobene Zahl an Ventrikelperforationen mit denen anderer Studien verglichen werden. Tabelle 15 gibt einen Überblick wie häufig es zu Ventrikelperforationen kam und wie oft diese anschließend nach Entwicklung einer Perikardtamponade interventionell entlastet werden mussten.



**Tabelle 15: Insgesamte Perforationsraten bei Endomyokardbiopsie aus Literaturangaben (Angaben pro Untersuchungsgang)**

	Perforationen		Perforation mit Perikardpunktion		davon letal endend	Biopsien pro Pat.
<b>Shirvey et al. 1972</b> <sup>(86)</sup>	3,15%	8/254	3,15%	8/254	0% 0/254	1,28
<b>Caves et al. 1973</b> <sup>(14)</sup>	0%	0/67	0%	0/67	0% 0/67	1
<b>Brooksby et al. 1977</b> <sup>(11)</sup>	1,55%	3/194	1,55%	3/194	0% 0/40	4,6
<b>Mason et al. 1978</b> <sup>(60)</sup>	0,29%	4/1370	0,22%	3/1370	0% 0/1300	2,8
<b>Kober et al. 1978</b> <sup>(45)</sup>	1,2%	5/413	1,2%	5/413	keine Angabe	k.A.
<b>Sekiguchi/Take, 1980</b> <sup>(85)</sup>	0,42%	28/6739	0,42%	28/6739	keine Angabe	k.A.
<b>Nippoldt et al. 1982</b> <sup>(66)</sup>	0%	0/114	0%	0/114	0% 0/114	4
<b>Richardson et al. 1982</b> <sup>(76)</sup>	0,64%	15/2337	0,64%	15/2337	keine Angabe	k.A.
<b>Anderson et al. 1984</b> <sup>(2)</sup>	2,2%	3/134	0,75%	1/134	0,75% 1/134	2,1
<b>Fowles et al. 1984</b> <sup>(30)</sup>	0,14%	4/2900	0,14%	4/2900	keine Angabe	k.A.
<b>Aravot et al. 1988</b> <sup>(5)</sup>	0,02%	1/6167	0,02%	1/6167	0% 0/6167	11,23
<b>Maisch et al. 1988</b> <sup>(52)</sup>	0,29%	4/1250	0,08%	1/1250	0% 0/198	5
<b>Anastasiou-Nana, 1989</b> <sup>(1)</sup>	0,21%	2/947	0,11%	1/947	0% 0/947	3,78
<b>Craven et al. 1990</b> <sup>(19)</sup>	0,13%	3/2372	keine Angabe		0,13% 3/2372	k.A.
<b>Starling et al. 1991</b> <sup>(88)</sup>	0,36%	6/1664	0,36%	6/1664	0% 0/1664	5,9
<b>Deckers et al. 1992</b> <sup>(22)</sup>	0,55%	3/546	0,55%	3/546	0,37% 2/546	6
<b>Moreau et al. 1992</b> <sup>(65)</sup>	0,19%	3/1549	0,06%	1/1548	0% 0/1549	k.A.
<b>Bhat et al. 1993</b> <sup>(7)</sup>	0%	0/1565	0%	0/1565	0% 0/1665	k.A.
<b>Uchida et al. 1995</b> <sup>(94)</sup>	0,21%	6/2894	0%	0/2894	0% 0/2894	k.A.
<b>Hiramitsu et al. 1998</b> <sup>(37)</sup>	0,7%	147/19964	keine Angabe		0,05% 10/19964	k.A.
<b>Marburg 1998-2001</b>	1,0%	5/723	0,83%	2/723	0% 0/723	5

Die hier aufgelisteten Ergebnisse zeigen mit einer Variation der insgesamt Perforationsraten zwischen 0-3,5% eine doch deutliche Schwankungsbreite auf. Aus diesem Grunde sollen die hier zusammengetragenen Ergebnisse in den folgenden Unterkapiteln eine genauere Betrachtung erfahren.

#### **4.2.3 Verteilung der Perforationsraten auf linken und rechten Ventrikel**

In Tabelle 16 sind die Ergebnisse bezüglich des Risikos einer Ventrikelperforation bei Biopsieentnahme am linken und rechten Ventrikel getrennt einander

gegenübergestellt. Insgesamt lassen sich aus der Fachliteratur viel mehr Studien finden, in denen Autoren über Biopsieentnahmen am rechten Herzen mittels Zugang über die Vena Jugularis Interna oder Vena Femoralis berichten, als über linksventrikuläre Biopsieentnahmen.

**Tabelle 16: Verteilung der Perforationsraten auf linken und rechten Ventrikel aus Literaturangaben (Angaben pro Untersuchungsang)**

	Perforationen rechter Ventrikel	Perforationen linker Ventrikel	Perforationen insgesamt
<b>Shirvey et al. 1972 <sup>(86)</sup></b>	k.A.	3,15% 8/254	3,15% 8/254
<b>Caves et al. 1973 <sup>(14)</sup></b>	0% 0/67	k.A.	0% 0/67
<b>Brooksby et al. 1977 <sup>(11)</sup></b>	5,00% 2/40	0,65% 1/154	1,55% 3/194
<b>Mason et al. 1978 <sup>(60)</sup></b>	0,31% 4/1300	0% 0/70	0,29% 4/1370
<b>Kober et al. 1978 <sup>(45)</sup></b>	k.A.	k.A.	1,2% 5/413
<b>Sekiguchi/Take, 1980 <sup>(85)</sup></b>	k.A.	k.A.	0,42% 28/6739
<b>Nippoldt et al. 1982 <sup>(66)</sup></b>	0% 0/114	k.A.	0% 0/114
<b>Richardson et al. 1982 <sup>(76)</sup></b>	k.A.	k.A.	0,64% 15/2337
<b>Anderson et al. 1984 <sup>(2)</sup></b>	0% 0/104	10% 3/30	2,2% 3/134
<b>Fowles et al. 1984 <sup>(30)</sup></b>	k.A.	k.A.	0,14% 4/2900
<b>Aravot et al. 1988 <sup>(5)</sup></b>	0,02% 1/6167	k.A.	0,02% 1/6167
<b>Maisch et al. 1988 <sup>(52)</sup></b>	1,52% 3/198	0,1% 1/1052	0,29% 4/1250
<b>Anastasiou-Nana, 1989 <sup>(1)</sup></b>	0,21% 2/947	k.A.	0,21% 2/947
<b>Craven et al. 1990 <sup>(19)</sup></b>	k.A.	k.A.	0,13% 3/2372
<b>Starling et al. 1991 <sup>(88)</sup></b>	0,36% 6/1664	k.A.	0,36% 6/1664
<b>Deckers et al. 1992 <sup>(22)</sup></b>	0,55% 3/546	k.A.	0,55% 3/546
<b>Moreau et al. 1992 <sup>(65)</sup></b>	0,19% 3/1549	k.A.	0,19% 3/1549
<b>Bhat et al. 1993 <sup>(7)</sup></b>	0% 0/1565	k.A.	0% 0/1665
<b>Uchida et al. 1995 <sup>(94)</sup></b>	0,21% 6/2894	k.A.	0,21% 6/2894
<b>Hiramitsu et al. 1998 <sup>(37)</sup></b>	k.A.	k.A.	07% 147/19964
<b>Marburg 1998-2001</b>	0,69% 5/723	0,27% 2/723	1% 1/723

Berechnet man nun aus den in Tabelle 16 dargestellten Ergebnissen das durchschnittliche prozentuale Perforationsrisiko für beide Ventrikel, so ergibt sich für die Perforationsrate des rechten Ventrikel ein durchschnittlicher Wert von 0,65% und für den linken Ventrikel ein Wert von 2,36%. Zu berücksichtigen sind hier

allerdings die relativ niedrigen Fallzahlen bei linksventrikulärer Biopsie. Anhand der in Marburg mit hohen Fallzahlen im Laufe der Jahre durchgeführten Biopsieentnahmen am linken Herzen, zeigen sich deutlich niedrigere Perforationsraten für den linken Ventrikel (0,1-0,27%).

In Tabelle 15 und 16 ist allerdings das doch sehr unterschiedliche untersuchte Patientengut der einzelnen Studien noch nicht berücksichtigt.

#### **4.2.4 Vergleich der Perforationsraten bei Herztransplantierten und Nicht-Herztransplantierten Patienten**

Einige der in Tabelle 15 und 16 angegebenen Studienergebnissen resultierten aus Biopsien an Herztransplantierten Patienten. In der nun nachfolgenden Tabelle 17 wird ein Vergleich der Perforationsraten bei Biopsieentnahmen an herztransplantierten Patienten und Patienten mit Kardiomyopathie angestrebt.

**Tabelle 17: Vergleich der Perforationsraten nach Endomyokardbiopsie bei herztransplantierten und nicht-herztransplantierten Patienten**

<b>Herztransplantierte Patienten Perforationsrate insgesamt</b>		<b>Nicht-Herztransplantierte Patienten Perforationsrate insgesamt</b>	
<b>Caves et al. 1973 <sup>(14)</sup></b>	0% 0/67	<b>Brooksby et al. 1977 <sup>(11)</sup></b>	1,55% 3/194
<b>Mason et al. 1978 <sup>(60)</sup></b>	0,29% 4/1370	<b>Kober et al. 1978 <sup>(45)</sup></b>	1,2% 5/413
<b>Fowles et al. 1984 <sup>(30)</sup></b>	0,14% 4/2900	<b>Sekiguchi/Take, 1980 <sup>(85)</sup></b>	0,42% 28/6739
<b>Aravot et al. 1988 <sup>(5)</sup></b>	0,02% 1/6167	<b>Richardson et al. 1982 <sup>(76)</sup></b>	0,64% 15/2337
<b>Anastasiou-Nana, 1989 <sup>(1)</sup></b>	0% 0/704	<b>Maisch et al. 1988 <sup>(52)</sup></b>	0,29% 4/1250
<b>Starling et al. '86-'90 <sup>(88)</sup></b>	0% 0/958	<b>Anastasiou-Nana, 1989 <sup>(1)</sup></b>	0,82% 2/243
<b>Craven et al. 1990 <sup>(19)</sup></b>	0% 0/2136	<b>Craven et al. 1990 <sup>(19)</sup></b>	1,27% 3/236
<b>Moreau et al. 1992 <sup>(65)</sup></b>	0,19% 3/1549	<b>Starling et al. 1991 <sup>(88)</sup></b>	0,36% 6/1664
<b>Bhat et al. 1993 <sup>(7)</sup></b>	0% 0/1665	<b>Deckers et al. 1992 <sup>(22)</sup></b>	0,55% 3/546
<b>Uchida et al. 1995 <sup>(94)</sup></b>	0,21% 6/2894	<b>Marburg 1998-2001</b>	1% 7/723

Zu dieser Thematik wurden von Anastasiou-Nana et al. (1989<sup>1</sup>), Craven et al. (1990<sup>19</sup>) und Starling et al. (1991<sup>88</sup>) bereits vergleichende Studien durchgeführt. Anastasiou-Nana verglich 243 an nicht-herztransplantierten Patienten durchgeführte Biopsien mit 704 an herztransplantierten Patienten durchgeführte Biopsien, wobei in 2 Fällen (0,82%) der ersteren Gruppe eine Perforation des rechten Ventrikel und in 0 Fällen der letzteren Gruppe über eine Ventrikelperforation berichtet wurde. Craven berichtete ebenso über keine Ventrikelperforation bei Biopsieentnahme bei herztransplantierten Patienten (0/2136 Fällen) sowie über Perforationen in 3 Fällen von 236 Biopsien (1,27%) bei nicht-herztransplantierten Patienten. In der 1991 von Starling et al. veröffentlichten Studie wurde von 6 Perforationen von 1664 Biopsien (0,36%) an nicht-herztransplantierten Patienten und 0 Perforationen von 958 Biopsien an herztransplantierten Patienten berichtet.

Errechnet man aus den in Tabelle 17 dargestellten Ergebnissen eine durchschnittliche Perforationsrate so beträgt diese für herztransplantierte Patienten 0,085% und für nicht-herztransplantierte Patienten 0,81%.

Craven<sup>(19)</sup> und Decker<sup>(22)</sup> geben als pathophysiologischen Hintergrund für dieses Ergebnis das häufige Entstehen von derben, narbigen Adhäsionen zwischen dem Epikard und den Perikardblättern bei herztransplantierten Patienten an.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Risiko der Ventrikelperforation bei Biopsieentnahme an der freien Wand des rechten Ventrikels bei nicht-herztransplantierten Patienten mit Kardiomyopathie am größten ist. Dieses Risiko ist mit einer Perforationsrate von 0,6-0,8% immer noch sehr niedrig.

#### **4.3. Diagnostizieren eines Perikardergusses mittels**

##### **Echokardiographie**

Die Echokardiographie ist das Diagnostikum der Wahl zum Nachweis eines Perikardergusses. Neben der geringen Belastung für den Patienten und der einfachen Reproduzierbarkeit lassen sich bereits kleinste Ergussmengen ab 20 ml mittels M-Mode (Horowitz et al. 1974<sup>38</sup>) darstellen. Die zweidimensionale Echokardiographie ermöglicht neben der einfachen Abschätzung des Ergussvolumens ein Bild der räumlichen Flüssigkeitsverteilung des Ergusses.

#### **4.3.1. Vergleich zu anderen alternativen Diagnostika**

Nachfolgend sollen kurz die verschiedenen Erscheinungsbilder des Perikardergusses und der sich möglicherweise daraus entwickelnden Perikardtamponade bezüglich ihrer Klinik und ihrer Veränderungen in EKG, Röntgenthorax und CT/MRT gegenübergestellt werden.

##### **a.) Klinik bei Perikarderguss**

Wie schon in Kapitel 4.1.2. beschrieben sollte ein aufgetretenes Schmerzereignis bei oder nach EMB immer an eine mögliche Ventrikelperforation denken lassen. Ebenso typisch bei Entwicklung eines die Hämodynamik beeinträchtigenden Perikardergusses sind der Pulsus paradoxus, die Hypotension mit Abfall des Herzzeitvolumens und Tachykardie sowie Dyspnoe mit peripherer Zyanose und Erhöhung des zentralvenösen Druckes (ZVD) mit Jugularvenenpuls. Bei ausgedehnten Perikardergüssen ist sogar das Auftreten von Dysphagie, Husten und Heiserkeit sowie Schluckauf („Klinische Kardiologie“, E. Erdmann, <sup>24</sup>) beschrieben worden.

Allerdings ist keines dieser Symptome als pathognomonisch für das Vorhandensein eines Perikardergusses bzw. Tamponade zu werten. Chiles et al. (2004 <sup>16</sup>) beschreibt ein Fehlen des normalerweise bei einer diastolischen Füllungsbehinderung wie bei der Perikardtamponade zu erwartenden Pulsus paradoxus bei ausgeprägter linksventrikulärer Dysfunktion. Weiterhin kann bei vorbestehender Hypovolämie ein erhöhter ZVD und Jugularvenenpuls sowie ein Pulsus paradoxus fehlen (Antmann et al. 1979 <sup>3</sup>, Boltwood et al. 1983 <sup>10</sup>). In einer Studie von Tsang et al. (1991 <sup>91</sup>), die im Zeitraum von 1979-1998 durchgeführt wurde, zeigte sich bei Patienten mit Perikardtamponade in 90% der Fälle ein allgemeines Krankheitsgefühl, in 65% Dyspnoe und in 33% der Fälle Brustschmerz. Weiterhin fand sich Tachykardie in 53%, Fieber in 40%, ein erhöhter Jugularvenendruck in 39%, Hypotension in 27% und ein Pulsus paradoxus in 17% der Fälle.

##### **b.) EKG-Veränderungen bei Perikarderguss**

Klassische bei einem grossen Perikarderguss anzutreffende EKG-Veränderungen sind eine elektrische Alternans sowie zentral und periphere Niedervoltage. Weiterhin

zu beobachtende Phänomene sind PR-Segment-Absenkungen und ST-Elevationen in den Ableitungen I, II, V<sub>5</sub> und V<sub>6</sub> mit anschließenden T-Wellen Negativierungen. Auch hier ist keines dieser Phänomene spezifisch für das Vorliegen eines Perikardergusses. Kudo et al. (2003 <sup>45</sup>) beschreibt in einer an 121 Patienten mit Perikarderguss durchgeführten Studie die Häufigkeit des Auftretens einer Niedervoltage mit insgesamt 26% sowie das Auftreten einer ST-Elevation in 7% der Fälle, wobei 59% der Patienten mit Niedervoltage bereits einen ausgeprägten Perikarderguss aufwiesen.

### **c.) Radiologische Diagnostik bei Perikarderguss**

In der Thorax-Röntgen Aufnahme zeigt sich ein Perikarderguss anhand einer Veränderung der Herzsilhouette erst ab einer Ergussmenge von 250 ml. Allerdings können bei rascher Entwicklung bereits Ergussmengen von 100ml (Deckers et al. 1992 <sup>22</sup>, Chiles et al. 2004 <sup>16</sup>) zu einer hämodynamisch wirksamen Perikardtamponade führen. Die in dieser Studie bei den Patienten mit Perikardpunktion durchschnittlich abpunktierte Ergussmenge betrug 238ml.

Bei Durchführung eines CT oder MRT lässt sich ein guter Überblick über die Lokalisation eines Perikardergusses gewinnen und lässt Rückschlüsse, ob es sich um einen hämorrhagischen oder serösen Erguss handelt zu (Wang et al. 2003 <sup>96</sup>). Auch das rechte Herz, mediastinale und parakardiale Strukturen lassen sich besser beurteilen als mit der Echokardiographie, insbesondere bei Patienten mit Emphysem oder ausgeprägten Brustkorbdeformitäten (Gilkeson und Chiles 2003 <sup>31</sup>).

Allerdings sind CT und MRT im klinischen Alltag natürlich nicht zur standardisierten Durchführung bei Verdacht auf das Vorliegen eines Perikardergusses geeignet und nur bei speziellen Fragestellungen durchzuführen.

#### **4.3.2. Echokardiographische Befunde bei Perikarderguss und Tamponade**

Zu den typischen echokardiographischen Phänomenen bei hämodynamisch wirksamem Perikarderguss gehören neben einer Erhöhung der kardialen Füllungsdrücke und einer reduzierten Atemmodulation der Vena Cava inferior auch eine ausgeprägte, respirationsabhängige Variation der ventrikulären Dimensionen

mit septaler Linksverschiebung bei Inspiration. Weiterhin lässt sich ab dem Überschreiten eines bestimmten intraperikardialen Druckes ein diastolischer Kollaps des rechten Ventrikels bzw. rechten Atriums, des linken Atriums und bei lokalen hämodynamisch wirksamen Perikardergüssen auch ein diastolischer Kollaps des linken Ventrikels (Chuttani et al. 1991<sup>18</sup>) feststellen. Mit Hilfe der Dopplerechokardiographie lassen sich bei Perikardtamponade charakteristische Veränderungen der Flussgeschwindigkeiten über der Mitralklappe und ein Pseudomitralklappenprolaps nachweisen.

Während ein rechtsventrikulärer bzw. –atrialer Kollaps und eine verringerte Atemmodulation der V. Cava inf. als sensitive Zeichen für das Vorliegen einer Perikardtamponade angenommen wurden (Gillam et al. 1983<sup>32</sup>, Himelman et al. 1988<sup>36</sup>, Reydel et al. 1990<sup>74</sup>, Lunde et al. 1986<sup>51</sup>), berichten doch einige Autoren über eine nur mäßige Korrelation. Merce et al. (1999<sup>63</sup>) untersuchte echokardiographische Phänomene in einer Studie an 110 Patienten und kam zu dem Ergebnis, dass zwar eine gute Korrelation zwischen dem Auftreten eines Kammerkollapses und dem gleichzeitigen Vorhandensein einer Perikardtamponade besteht, aber nicht umgekehrt. Ebenso berichtet Eisenberg et al. (1992<sup>26</sup>) über einen Nachweis eines Kollapses von rechtem Ventrikel oder rechtem Atrium bei Vorhandensein einer Perikardtamponade in 42% der Fälle und über den Nachweis einer verminderten Atemmodulation der V. Cava inf. bei Perikardtamponade in nur 15% der Fälle.

Die mit Hilfe des Dopplerechokardiographie nachweisbaren respirationsabhängigen Veränderungen der Flussgeschwindigkeiten über der Mitralklappe scheinen eine bessere Sensitivität aufzuweisen, da sie auch bei Fehlen eines Kammerkollapses nachweisbar sind, wie Hayes et al. (1990<sup>34</sup>), Appleton et al. (1988<sup>4</sup>) und Leeman et al. (1988<sup>49</sup>) berichten.

Insgesamt betrachtet lässt sich ein Perikarderguss mit Auswirkungen auf die Hämodynamik mit Hilfe des Echokardiogrammes dennoch mit hoher Sicherheit feststellen. Die Diagnose einer Perikardtamponade sollte jedoch immer aus der Summation der Klinik des Patienten und dem echokardiographischen Befund hervorgehen.

#### **4.4. Kontrollechokardiographie nach Endomyokardbiopsie nur bei Symptomen?**

In Abschnitt 4.1.2. wurde gezeigt, dass das Auftreten einer Beschwerdesymptomatik bei oder nach Endomyokardbiopsie im Sinne von Schmerzen zwar immer einer echokardiographischen Abklärung bedarf, insgesamt aber schlecht mit dem Vorliegen einer Perikardtamponade korreliert und doch als zu unspezifisch angesehen werden muss. Auch die Entwicklung einer Schocksymptomatik mit Tachykardie und Hypotension, wie in Kapitel 4.3.1. beschrieben, sollte stets alarmierend sein, kann jedoch wie jede klinische Symptomatik bei Vorliegen einer Perikardtamponade auch fehlen. Weiterhin haben sich alternative Diagnostika wie EKG und Röntgen-Thorax aufgrund von nicht immer anzutreffenden Veränderungen bei Perikardtamponade als wenig verlässlich erwiesen. Die nach einer Ventrikelperforation auftretenden Blutbildveränderungen (Kapitel 4.1.3.), insbesondere der Anstieg der Leukozyten sind auffällig, allerdings auch mögliche Folge der anschliessenden Perikardpunktion und Pigtailkathetereinlage. In diesem Falle läuft es stets unter Berücksichtigung der Klinik des Patienten und der jeweilig auffälligen Veränderungen in EKG und Röntgen-Thorax letztendlich auf die Durchführung eines Echokardiogrammes zur Verifizierung eines Perikardergusses hinaus.

Aufgrund der Vieldeutigkeit der Klinik des Patienten und der oben beschriebenen Parameter und Diagnostika ist die Durchführung einer Kontrollechokardiographie nach Endomyokardbiopsie zum Ausschluss einer möglichen Ventrikelperforation auch bei fehlender Beschwerdesymptomatik des Patienten sinnvoll.

Ist ein Perikarderguss echokardiographisch verifiziert und seine Bedeutung für die Gesundheit des Patienten, wie eine mögliche Beeinträchtigung der Hämodynamik, eingestuft worden, so lässt sich das weitere therapeutische Vorgehen festlegen. Während hämodynamisch wirksame Perikardergüsse einer sofortigen entlastenden Intervention bedürfen, können kleine Perikardergüsse echokardiographisch im Verlauf kontrolliert werden.



## **4.5. Folgen und Spätschäden für den Patienten**

### **4.5.1. Dauer der Revision eines Perikardergusses**

Anhand der in Abschnitt 3.10.4. geschilderten Ergebnisse konnte bei den 20 als relevant erachteten Ergusszunahmen bzw. neu aufgetretenen Perikardergüssen nach Endomyokardbiopsie in 12 Fällen (60%) eine Revision des Perikardergusses von einem Typ D bzw. C zu einem Typ A bzw. B in durchschnittlich 4,4 Tagen beobachtet werden. Ein Nachweis pathologischer Veränderungen der perikardialen Strukturen als Folge des Ergusses, einer Traumatisierung oder beginnenden Inflammation konnte mittels im Verlauf durchgeführten Echokardiogrammen nicht beobachtet werden.

Durch die im Follow-Up durch Kontroll-Echokardiographien bestätigte anhaltende Revision der Perikardergüsse der Patienten mit punktiertem Hämoperikard zeigt sich die Einlage des Pigtailkatheters zur Drainage bestätigt. Durch die Katheterdrainage wird die Wahrscheinlichkeit des Wiederauftretens des Ergusses reduziert (Tsang et al. 1999<sup>91</sup>, Maisch et al. 2004<sup>56</sup>).

### **4.5.2. Interventionelle oder konservative Therapie bei Perikarderguss**

Die Frage nach dem therapeutischen Vorgehen richtet sich beim Vorliegen eines Perikardergusses nach dessen Größe, zeitlicher Entwicklung sowie pathophysiologischer Genese und der Beschwerdesymptomatik von Seiten des Patienten. Die im vorherigen Kapitel beschriebene Resorptionsdauer der meisten Perikardergüsse nach Endomyokardbiopsie rechtfertigen ein konservatives, abwartendes Vorgehen beim Vorliegen eines Ergusses der Größenordnung Typ C bis D ohne hämodynamische oder klinische Auswirkungen. Wichtig ist in diesem Falle die klinische Beschwerdesymptomatik des Patienten im Auge zu behalten und echokardiographische Kontrollen im Verlauf durchzuführen.

Zeigt sich hingegen insbesondere bei rascher Ergusszunahme eine Beeinträchtigung der Hämodynamik mit entsprechender Beschwerdesymptomatik von Seiten des Patienten, wie in den Kapiteln 4.3.1 und 4.3.2. beschrieben, so ist ein rasches Vorgehen mit Entlastung des Ergusses durch Perikardpunktion indiziert. Die hier im Verlaufe der Studie durchgeführten 6 Entlastungen durch rasche, umgehende Perikardpunktion verliefen alle komplikationslos und führten zur

Beschwerdefreiheit des Patienten. Die durchschnittliche Liegezeit auf der Intensivstation zur weiteren Beobachtung bei diesen 6 Fällen betrug 3,2 Tage.

#### **4.5.3. Entwicklung einer Perikarditis konstriktiva nach Endomyokardbiopsie**

Die Entwicklung einer Perikarditis konstriktiva bei länger bestehenden oder rezidivierenden Perikardergüssen sowie nach operativen, herzchirurgischen Eingriffen ist seit längerem bekannt. Sie tritt als seltene Komplikation in der Herzchirurgie mit einer Inzidenz von 0,2% bis 0,3% auf (Schiavone et al. 1986 <sup>83</sup>, Kukucka et al. 1979 <sup>47</sup>, Kutcher et al. 1982 <sup>48</sup>, Killian et al. 1987 <sup>44</sup>). Weiterhin wird auch von der Entstehung einer Perikarditis konstriktiva nach Vorliegen von hämorrhagischen Perikardergüssen traumatischer Genese berichtet (Kutcher et al. <sup>48</sup>, Effler et al. 1961 <sup>23</sup>, Sagrista-Sauleda et al. 2004 <sup>81</sup>). Pathophysiologisch führt hier nicht die intraperikardiale Blutansammlung zu einer Konstriktion, sondern setzt eine Entzündungskaskade in Gang, welche im weiteren Verlauf zu Adhäsionen von Peri- und Epikard sowie später zu Fibrosierung und Kalzifizierung führt. Diese Konstriktion kann sich schon nach einem Zeitraum von 2 Wochen (Rubeiro et al. 2000 <sup>78</sup>) oder gar erst nach 17 Jahren (Killian et al. <sup>44</sup>) bemerkbar machen. Der Anteil der posttraumatischen konstriktiven Perikarditiden hat in den letzten 30 Jahren gegenüber den sonst häufig beobachteten Ursachen, wie Tuberkulose oder mediastinaler Radiatio, zugenommen (Blake et al. 1983 <sup>9</sup>).

Die entlastende Punktion von hämorrhagischen Perikardergüssen ist unerlässlich, da eine verbleibende Blutansammlung im Herzbeutel zur Entwicklung einer Perikarditis konstriktiva prädisponiert (Sagrista-Sauleda et al. 2004 <sup>81</sup>).

Von den in dieser Studie berichteten 6 Fällen mit mittels Perikardiozentese entlastetem hämorrhagischen Perikarderguss wurde in einem Fall zwischenzeitlich im nach Endomyokardbiopsie durchgeführten Kontrollechokardiogramm der Verdacht auf eine beginnende perikardiale Konstriktion im Sinne einer Perikarditis konstriktiva gestellt, welcher sich jedoch nach weiteren echokardiographischen Kontrollen nicht bestätigte. In den weiteren 5 Fällen sowie in den übrigen 20 als relevant betrachteten Ergusszunahmen bzw. neu aufgetretenen Perikardergüssen konnte ebenfalls keine Entwicklung einer Perikarditis konstriktiva echokardiographisch beobachtet werden.

#### **4.6. Sonstige Komplikationen bei Endomyokardbiopsie**

Insgesamt kam es bei durchschnittlich 3,8% der im Untersuchungszeitraum dieser Studie durchgeführten Endomyokardbiopsien zu Komplikationen.

Ausser der bereits ausführlich beschriebenen Komplikation der Ventrikelperforation mit Ausbildung einer Perikardtamponade sind im Verlaufe dieser Studie noch eine Reihe anderer Komplikationen dokumentiert worden. Zu diesen gehören zahlenmäßig am stärksten vertreten mit 1,2% die beobachteten vasovagalen Reaktionen beispielsweise beim Ziehen oder Legen der Schleusen zu Beginn und am Ende der Endomyokardbiopsie. Weiterhin kam es in 0,7% der Fälle zu Herzrhythmusstörungen unterschiedlicher Ausprägung (siehe Tab. 9, Abschnitt 3.13.) und in 0,8% der Fälle zu allergischen Kontrastmittelreaktionen. Des Weiteren wurden während des gesamten Beobachtungszeitraumes keine Todesfälle bei oder nach Endomyokardbiopsie beobachtet.

Betrachtet man die jeweilige Häufigkeit der einzelnen Komplikationen und Zwischenfälle, so kommt man zu dem Ergebnis, dass die Endomyokardbiopsie letzten Endes eine relativ komplikationsarme, interventionelle Untersuchung ist.

## **5. Zusammenfassung**

In der hier vorliegenden prospektiven Studie erhielten in dem Zeitraum von Januar 1998 bis August 2001 insgesamt 822 Patienten am Universitätsklinikum Marburg eine Endomyokardbiopsie, von denen wiederum 723 die Studieneinschlusskriterien erfüllten. In 567 Fällen (78,5%) wurde allein der linke Ventrikel, in 134 Fällen linker und rechter Ventrikel (18,5%) und in 22 Fällen (3%) allein der rechte Ventrikel biopsiert.

Anhand von Art und Häufigkeit der aufgetretenen Komplikationen konnte gezeigt werden, dass die Endomyokardbiopsie eine komplikationsarme invasive Untersuchungstechnik ist. Die Häufigkeit einer traumatischen Ventrikelperforation mit Ausbildung eines Hämoperikardes als bedeutsamste Komplikation bei Endomyokardbiopsie betrug 1%, entsprechend 7 von 723 Patienten. In 6 Fällen (0,83%) kam es zur Entwicklung einer Perikardtamponade, welche durch entlastende Perikardpunktion und anschließende Katheterdrainage versorgt wurde. Hierbei ergab sich ein höheres Risiko zur Entwicklung eines Hämoperikardes bei rechtsventrikulärer Biopsie. In diesen 6 Fällen wurde bei nur 2 Fällen allein der linke Ventrikel biopsiert, in den übrigen 4 Fällen wurde der rechte Ventrikel mitbiopsiert. Eine chirurgische Intervention war in keinem der Fälle notwendig. In der mehrmonatigen Nachbeobachtung ließ sich bei diesen Patienten kein Hinweis bezüglich des Wiederauftretens eines Perikardergusses und der Entwicklung einer Perikarditis konstriktiva finden. Insgesamt gab es keine Todesfälle nach stattgefundener Ventrikelperforation. Weitere 19 Fälle mit auffälligen Perikardergusszunahmen oder neu aufgetretenem Perikarderguss wurden dokumentiert.

Es ergab sich nach der Suche hinsichtlich laborchemischer Auffälligkeiten und der klinischen Beschwerdesymptomatik der Patienten kein Hinweis, ob es in diesen Fällen zu einer, die Hämodynamik nicht beeinflussenden Ventrikelperforation, gekommen ist.

Die klinische Beschwerdesymptomatik der Patienten erwies sich als unspezifisch, da von den 7 hier beobachteten Ventrikelperforationen nur 2 Patienten mit der Angabe von retrosternalem Schmerz und Schulterschmerzen Symptome zeigten. Über Schmerzen bei Biopsieentnahme berichteten nur 2 von 723 Patienten (0,3%). Eine Ventrikelperforation wurde in diesen Fällen nicht beobachtet. 3 der 19

Patienten mit relevanter Perikardergusszunahme berichteten über Rückenschmerzen nach Biopsieentnahme, 1 Patient berichtete über Übelkeit und wiederum 1 Patient über Schwindel nach Biopsie.

Ebenso erwiesen sich die untersuchten Laborparameter LDH, CRP und Leukozytenzahl als unspezifisch als Hinweise für eine stattgefundene Ventrikelperforation. Bezüglich der Leukozytenveränderungen wurde bei den beobachteten Ventrikelperforationen ein durchschnittlicher Anstieg um 45% auf Werte meist deutlich über dem Normbereich dokumentiert, was jedoch auch auf die nachfolgende Kathetereinlage zurückgeführt werden muss. Bei den 19 Perikardergusszunahmen ohne nachgewiesene Perforation zeigten sich keine wegweisenden Auffälligkeiten der Laborparameter nach Biopsie.

Die durchschnittliche Dauer bis zur Revision eines Perikardergusses Typ D bzw. C betrug 4,4 Tage.

Als Diagnostikum der Wahl zum Detektieren von Perikarderguss und Perikardtamponade als Zeichen einer stattgefundenen Ventrikelperforation hat sich die echokardiographische Kontrolle nach Endomyokardbiopsie noch am selben Tage bestätigt. Insbesondere die konsequente Durchführung der echokardiographischen Kontrollen vor und nach Endomyokardbiopsie trägt maßgeblich zur letztendlich hohen Sicherheit der Endomyokardbiopsie bei.

---

## 6. Literaturverzeichnis

- <sup>1</sup> Anastasio-Nana Maria I, O'Connell JB, Nanas JN, Sorensen SG, Anderson JL: Relative efficiency and risk of endomyocardial biopsy: Comparisons in heart transplant and non-transplant patients. *Catheter Cardiovasc Diag* 1989; 18: 7-11
- <sup>2</sup> Anderson JL, Marshall HW, Allison SB: The femoral venous approach to endomyocardial biopsy: comparison with internal jugular and transarterial approaches. *Am J Cardiol* 1984; 53: 883-837
- <sup>3</sup> Antman EM, Cargill V: Low-Pressure cardiac tamponade. In: *Ann intern Med* 1979;91:403-6
- <sup>4</sup> Appelton CP, Hatle LK: Cradiac tamponade and pericardial effusion: Respiratory variation in transvalvular flow velocities studied by doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 1020-30
- <sup>5</sup> Aravot D, Melissa Fitzgerald, Khaghani A, Tadgkarimi S, Martin Marina, Yacoub M: Complications of endomyocardial biopsy of the transplanted human heart – a review of 6,200 biopsies in 550 patients. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 174A
- <sup>6</sup> Aretz H, Billingham M, Edwards W : Myocarditis: a histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol* 1986; 1: 3-14
- <sup>7</sup> Bhat G, Burwig Susan, Walsh R: Morbidity of endomyocardial biopsy in cardiac transplant recipients. *Am Heart J* 1993; 125: 1180-1181
- <sup>8</sup> Biamino G, Lange L: Echokardiographie- Stellenwert in der kardiologischen Diagnostik. *Hoechst* 1983; 134-38
- <sup>9</sup> Blake S, Bonar S, O'Neill H, Hanly P, Drury I, Flanagan M, Garret J: Aetiology of chronic constrictive pericarditis. *Br Heart J* 1983; 50: 273-276
- <sup>10</sup> Boltwood CM, Lee PY: Low-pressure cardiac tamponade. *N Engl J Med* 1983;309:667-8
- <sup>11</sup> Brooksby IAB, Jenkins BS, Davies MJ, Swanton RH, Coltart DJ, Webb-Peploe MM: Left ventricular endomyocardial biopsy I: description and evaluation of the technique. *Catheter Cardiovasc Diagn* 1977; 3: 115-121
- <sup>12</sup> Caforio AL, Baboonian C, McKennna WJ: Postviral autoimmune heart disease- fact or fiction? *Eur Heart J* 1997; 18: 1051-5
- <sup>13</sup> Caves PK, Schulz WP, Dong E: New instrument for transvenous cardiac biopsy. *Am J Cardiol* 1974; 33: 264-7
- <sup>14</sup> Caves PK, Stinson EB, Billingham Margaret, Shumway NE: Percutaneous transvenous endomyocardial biopsy in human heart recipients. *Ann Thorac Surg* 1973; 16: 325-337
- <sup>15</sup> Chapman NM, Tramcy S, Gauntt CJ, Fortmüller U: Molecular detection and identification of enterovirus using enzymatic amplification and nucleic acid hybridization. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 843-50

- 
- <sup>16</sup> Chiles MD, Menon V: Echocardiographic tamponade in severe left ventricular dysfunction: The impact of small pericardial effusion and the absence of pulsus paradoxus. In: J Am Soc Echocardiogr. 2004 ;17:78-9
- <sup>17</sup> Chow L.H., Radio SJ, Sears TD, McManus BM: Insensitivity of right ventricular endomyocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis. J Am Coll Cardiol 1989; 14: 915-20
- <sup>18</sup> Chuttani K, Pandian N, Mohanty PK, Rosenfield K, Schwartz S, Udelson: Left ventricular diastolic collapse- an echocardiographic sign of regional cardiac tamponade. Circulation 1991; 83: 1999-2006
- <sup>19</sup> Craven Catherine M, Allred T, Garry SL, Pickrell J, Buys Sandra S: Three cases of fatal cardiac tamponade following ventricular endocardial biopsy. Arch Pathol Lab Med 1990; 114: 836-839
- <sup>20</sup> Daly K, Richardson PJ, Olsen EGJ, Morgan-Capner P, McSorley C, Jackson G, Jewitt DE: Acute myocarditis: Role of histological and virological examination in the diagnosis and assessment of immunosuppressive treatment. Br Heart J 1984; 51:30-35
- <sup>21</sup> Dec GW, Fuster V: Idiopathic dilated cardiomyopathy. N. Engl. J. Med. 1994; 331: 1564-1575
- <sup>22</sup> Deckers JW et al.: Complications of transvenous right ventricular endomyocardial biopsy in adult patients with cardiomyopathy. A seven year survey of 546 consecutive diagnostic procedures in a tertiary referral center. J Am Coll Cardiol 1992; 19: 43-47
- <sup>23</sup> Effler DB: Chronic constructive pericarditis treated with pericardiectomy. Am J Cardiol 1961; 7: 62-68
- <sup>24</sup> Erdmann E: Klinische Kardiologie. 5. Auflage 2000 Springer Verlag. Berlin, Heidelberg, New York: p1044
- <sup>25</sup> Eisenberg MJ, Oken K: Prognostic Value of echocardiography in hospitalized patients with pericardial effusion. Am J Cardiol 1992; 70:934-939
- <sup>26</sup> Feigenbaum H, Waldhausen JA, Hyde LP: Ultrasound diagnosis of pericardial effusion. JAMA 1965; 191: 107-10
- <sup>27</sup> Fenoglio JJ, Ursell PC, Kellogg CF, Drusin RE, Weiss MB: Diagnosis and classification of myocarditis by endomyocardial biopsy. N Engl J Med 1983; 308: 12-18
- <sup>28</sup> Figulla HR, Kellermann AB, Stille-Siegener M, Heim A, Kreuzer A: Significance of coronary angiography, left heart catheterization and endomyocardial biopsy for the diagnosis of dilated cardiomyopathy. Am Heart J 1992; 124: 1251-7
- <sup>29</sup> Figulla HR, Stille-Siegener M, Mall G, Heim A, Kreuzer H: Myocardial enterovirus infection with left ventricular dysfunction: a benign disease compared with idiopathic dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 1995; 25: 1170-5
- <sup>30</sup> Fowles RE, Mason JW: Role of cardiac biopsy in the diagnosis and management of cardiac disease. In: Prog Cardiovasc Dis 1984;27:153-172
- <sup>31</sup> Gilkeson RC, Chiles C: MR Evaluation of cardiac and pericardial malignancy. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2003 ; 11: 173-86

- 
- <sup>32</sup> Gillam LD, Guyer DE: Hydrodynamic compression of the right atrium: a new echocardiographic sign of cardiac tamponade. *Circulation* 1983; 68: 294-301
- <sup>33</sup> Hauck A.J., Kearney DL, Edwards WD: Evaluation of post-mortem endomyocardial biopsy specimens from 38 patients with lymphocytic myocarditis: implications for the role of sampling error. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 1235-45
- <sup>34</sup> Hayes S, Freeman W: Low pressure cardiac tamponade: diagnosis facilitated by doppler echocardiography. *British Heart J* 1990; 63: 136-40
- <sup>35</sup> Hess OW, Simon RW: *Herzkatheter- Einsatz in Diagnostik und Therapie*. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 2000, p3-9
- <sup>36</sup> Himelman RB, Kircher B: Inferior vena cava plethora with blunted response to respiration: a sensitive echocardiographic sign of cardiac tamponade. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:1470-77
- <sup>37</sup> Hiramitsu S, Hiroe M: National survey of the use of endomyocardial biopsy in Japan. In: *Jpn Circulation J*. 1998 ;62:909-12
- <sup>38</sup> Horowitz MS, Schulz CS, Stinson EB, Harrison DC, Popp HL: Sensitivity and specificity of echocardiographic diagnosis of pericardial effusion. *Circulation* 1974; 50:239-47
- <sup>39</sup> Hufnagel G, Pankuweit S, Maisch B: Therapie der dilatativen Kardiomyopathie mit und ohne Entzündung. *Medizinische Klinik* 1998; 93: 240-51
- <sup>40</sup> Jin O, Sole MJ, Butany JW, Chia WK, McLaughlin PR, Liu P, Liew CC: Detection of enterovirus-RNA in myocardial biopsies in patients with myocarditis and cardiomyopathy using gene amplifikation by polymerase chain reaction. *Circulation* 1990; 82:8-16
- <sup>41</sup> Kandolf R, Ameis D, Kirschner P, Canu A, Hofschneider PH: In situ detection of enteroviral genomes in myocardial cells by nucleic acid hybridization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 6272-76
- <sup>42</sup> Katsman M, Shiloah E, Rappoport M: Anticoagulant treatment in pericardial effusion- a therapeutic dilemma. *Harefuah (Israel)* 2000; 139: 94-96
- <sup>43</sup> Kawai C, Kitaura Y: New myocardial biopsy catheter for the left ventricle. *Am J Cardiol*, 1977, 40: 63-65
- <sup>44</sup> Killian DM, Furiasse JG: Constrictive pericarditis after cardiac surgery. *Circulation* 1987;76(Suppl IV):190
- <sup>45</sup> Kober A, Kunkel B, Becker HJ: Technical aspects, experiences and complications of right and left ventricular endomyocardial biopsy. In: Kaltenbach M, Looger R: *Cardiomyopathy and Myocardial Biopsy*. New York: Springer Verlag: 1978: p40-7
- <sup>46</sup> Kudo Y, Yamasaki F: Clinical significance of low voltage in asymptomatic patients with pericardial effusion. *Chest*. 2003 ; 124: 2064-7
- <sup>47</sup> Kukucka MA, Alimurung BN, Craver JM: Constrictive pericarditis as a complication of cardiac surgery. *Circulation* 1979; 60 (Suppl II): 156
- <sup>48</sup> Kutcher MA, King SP: Constrictive pericarditis as a complication of cardiac surgery: Recognition of an entity. *Am J Cardiol* 1982; 50: 742-8



- 
- <sup>49</sup> Leeman DE, Levine MJ, Come PC: Doppler echocardiography in cardiac tamponade: exaggerated respiratory variation in transvalvular blood flow velocity integrals. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 572-78
- <sup>50</sup> Li YY, Maisch B, Rose ML, Hengstenberg C: Point mutations in mitochondrial DNA of patients with dilated cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29: 2699-2709
- <sup>51</sup> Lunde P, Rasmussen K: Respiratory changes of the inferior caval vein in cardiac tamponade: an echocardiographic study. *J Cardiovasc. Ultrasonography* 1986; 5: 111-114
- <sup>52</sup> Maisch B, Bauer E, Hufnagel G, Pfeifer U, Rohkamm R: The use of endomyocardial biopsy in heart failure. *European Heart J* 1988; 9 (supplement H): 59-71
- <sup>53</sup> Maisch B, Factor S, Gröne F: Report of the 1997 World Health Organisation and International Society and Federation of Cardiology Expert Committee on the definition of inflammatory cardiomyopathy (myocarditis). *Heart Beat* 2003: 2-4
- <sup>54</sup> Maisch B: Myokardbiopsien und Perikardbiopsien. In: Hess, Simon: *Herzkatheter- Einsatz in Diagnostik und Therapie*. Springer Verlag 2000: p303-17
- <sup>55</sup> Maisch B, Ristic AD, Hufnagel G, Pankuweit S: Pathophysiology of viral myocarditis: the role of humoral immune response. *Cardiovasc Pathol* 2002; 11: 112-122
- <sup>56</sup> Maisch B, Seferovic PM, Ristic AD, Erbel R, Rienmüller R, Adler Y, Thiene G, Tomkowski W, Yacoub MH: Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases. *Eur Heart J* 2004; 25: 587-610
- <sup>57</sup> Martin RP, Bowdan R, Filly K: Intrapericardial abnormalities in patients with pericardial effusion: findings by two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1980; 61: 568-572
- <sup>58</sup> Martin AB, Webber S, Fricker FJ, Jaffe R, Demmler G, Kearny D, Zhang Y-H, Bodhurta J, Gelb B, Ni J, Bricker T, Towbin JA: Acute myocarditis: rapid diagnosis by PCR in children. *Circulation* 1994; 90: 330-39
- <sup>59</sup> Masaki N, Arakawa K, Yamagishi T, Tahara T, Miyazaki K, Shibuya T, Hatori N, Yoshizu H, Tanaka T, Ohsuzu F: Oozing type of left ventricular rupture treated under percutaneous cardiopulmonary support without surgical repair. *Circulation* 2002; 66: 769-772
- <sup>60</sup> Mason JW: Techniques for right and left ventricular endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol* 1978 1; 41: 887-92
- <sup>61</sup> Matsumori A, Matoba Y, Sasyama S: Dilated cardiomyopathy associated with hepatitis C virus infection. *Circulation* 1995; 92: 2519-25
- <sup>62</sup> McCarthy RE, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Hare JM, Baughman KL: Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (non-fulminant) myocarditis. *N Engl J Med* 2000; 342: 690-695
- <sup>63</sup> Merce J, Sagrista-Sauleda J: Correlation between clinical doppler and echocardiographic findings in patients with moderate and large pericardial effusion: Implications for the diagnosis of cardiac tamponade. *Am Heart J* 1999 ; 138(4Pt 1): 759-64
- <sup>64</sup> Meurin P, Weber H, Renaud N, Larrezet F, Tabet JY, Demolis P, Ben Driss A: Evolution of the postoperative pericardial effusion after day 15: the problem of the late tamponade. *Chest* 2004; 125: 2182-2187

- 
- <sup>65</sup> Moreu BJ, Fernandez de Miguel JM: Endomyocardial biopsy in heart transplantation. *Rev Esp Cardiol.* 1992; 45: 645-51
- <sup>66</sup> Nippoldt TB, Edwards WD, Holmes DR, Reeder GS, Hartzler GO, Smith HC: Right ventricular endomyocardial biopsy. Clinicopathologic correlates in 100 consecutive patients. *Mayo Clinic Proc* 1982; 57: 407-418
- <sup>67</sup> Olbrich HG: Epidemiology-etiology of dilated cardiomyopathy. *Z Kardiol* 2001; 90 Suppl 1: 2-9
- <sup>68</sup> Osterziel KJ, Scheffold T, Perrot A, Dietz R: Genetics of dilated cardiomyopathy. *Z Kardiol* 2001; 90: 461-469
- <sup>69</sup> Pankuweit S, Portig I, Eckhardt H, Crombach M, Hufnagel G, Maisch B: Prevalence of viral genome in endomyocardial biopsies from patients with inflammatory heart muscle disease. *Herz* 2000; 25: 221-226
- <sup>70</sup> Pankuweit S, Moll R, Baandrup U, Portig I, Hufnagel G, Maisch B: Prevalence of the parvovirus B19 genome in endomyocardial biopsy specimens. *Hum Pathol* 2003; 34: 497-503
- <sup>71</sup> Pauschinger M, Bowels NE, Fuentes-Garcia FJ, Pham V, Kühl U, Schwimmbeck PL, Schultheiss HP, Towbin JA: Detection of adenoviral genome in the myocardium of adult patients with idiopathic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 99: 1348-54
- <sup>72</sup> Pinamonti B, Alberti E, Cigalotto A, Dreas L, Salvi A, Silvestri F, Camerini F: Echocardiographic findings in myocarditis. *Am J Cardiol* 1988; 62: 285-91
- <sup>73</sup> R.A. Parsi: *Kardiologie, Angiologie.* Urban&Fischer-Verlag, 1. Auflage 2001: p148-168
- <sup>74</sup> Reydel B, Spodick DH: Frequency and significance of chamber collapses during cardiac tamponade. *Am Heart J* 1990;119:1160-1163
- <sup>75</sup> Richardson PJ: King`s endomyocardial bioprome. *Lancet (England)* 1974; 1: 660-661
- <sup>76</sup> Richardson PJ: Endomyocardial Biopsy Technique. In: Bolte HD, ed. *Myocardial biopsy, diagnostic significance.* New York; Springer-Verlag, 1982: p3-7
- <sup>77</sup> Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O`Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J for the WHO/ISFC task force. Report of the WHO/ISFC Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93: 841-2
- <sup>78</sup> Rubeiro P, Sapsford R: Constrictive pericarditis as a complication of coronary artery bypass surgery. *Br Heart J* 1984;51:205-10
- <sup>79</sup> Ruppert V, Maisch B: Mitochondrial DNA deletions in cardiomyopathies. *Herz* 2000; 25: 161-167
- <sup>80</sup> Ruppert V, Nolte D, Aschenbrenner T, Pankuweit S, Funck R, Maisch B: Novel point mutations in the mitochondrial DNA detected in patients with dilated cardiomyopathy by screening the whole mitochondrial genome. *Biochem Biophys Res Commun* 2004 28; 318: 535-543
- <sup>81</sup> Sagrista-Sauleda J, Angel J, Sanchez A, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J: Effusive-constrictive pericarditis. *N Engl J Med* 2004; 350: 469-475

- 
- <sup>82</sup> Sakakibara S, Konno S : Endomyocardial biopsy. Japan Heart Journal 1962; 3: 537-43
- <sup>83</sup> Schiavone WA: The changing of etiology of constrictive pericarditis in a large referral center. Am J Cardiol 1986; 58: 373-4
- <sup>84</sup> Schöniat U, Crombach M, Maisch B.: Assessment of cytomegalovirus DNA and protein expression in patients with myocarditis. Clin Immunol Immunopathol 1993; 68: 229-333
- <sup>85</sup> Sekiguchi M, Take M: World survey of catheter biopsy of the heart. In: Sekiguchi M, Olsen EGJ: Cardiomyopathy- clinical, pathological and theoretical aspects. University Park Press, Baltimore, p217-225
- <sup>86</sup> Shirvey EK, Hawk WA, Mukerji D, Effler DB: Percutaneous myocardial biopsy of the left ventricle. Experience in 198 Patients. Circulation 1972; 46: 112-122
- <sup>87</sup> Sigusch H, Reinhardt D, Figulla HR: Klinisches Bild und Differentialdiagnose von Kardiomyopathie und Myokarditis. Medizinische Klinik 1998; 93: 236-9
- <sup>88</sup> Starling RC, Van Fossen DB, Hammer DF, Unverferth DV: Morbidity of Endomyocardial Biopsy in Cardiomyopathy. Am J Cardiol 1991; 91: 260-265
- <sup>89</sup> Strauer BE, Kandolf R, Mall G, Maisch B, Mertens T, Schwartzkopff B, Schultheiß H-P: Myocarditis-Cardiomyopathy. Acta cardiologica, 1996, 4, 347-371
- <sup>90</sup> Thierfelder L: Genetic screening of cardiomyopathies. Z Kardiol 2000; 89: 638-640
- <sup>91</sup> Tsang TS, Barnes ME, Hayes SN, Freeman WK, Dearani JA, Butler SL, Seward JB: Clinical and Echocardiographic characteristics of significant pericardial effusions following cardiothoracic surgery and outcomes of echo-guided pericardiocentesis for management: Mayo Clinic experience, 1979-1998. Chest 1999; 116: 322-331
- <sup>92</sup> Tsang TS, Enriquez-Serano M, Freeman WK: Consecutive 1127 therapeutic echocardiographically guided pericardiocenteses: clinical profile, practice patterns and outcomes spanning 21 years. Mayo Clin Proc 2002; 77: 429-436
- <sup>93</sup> Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ: Outcomes of clinically significant idiopathic pericardial effusion requiring intervention. Am J Cardiol 2002; 91: 701-704
- <sup>94</sup> Uchida N, Mukai S: Complication of endomyocardial biopsy in heart transplant patients. In: Kyobu Geka. 1995;48:557-9
- <sup>95</sup> Vasquez A, Butman SM: Pathophysiologic mechanism in pericardial disease. Curr Cardiol Rep 2002; 4: 26-32
- <sup>96</sup> Wang ZJ, Reddy GP: CT and MR imaging of pericardial disease. In: Radiographics. 2003 ; 23: 167-180

---

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank zur Fertigstellung dieser Arbeit gilt

Dr. G. Hufnagel für die Anleitung und tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung der Studie,

Dr. S. Pankuweit für den Zugang und die Bereitstellung zu Teilen des Datenmaterials

und

Prof. Dr. B. Maisch für die Leitung dieser Studie und Supervision bei der Ausarbeitung dieser Dissertation.

---

## **Verzeichnis der akademischen Lehrer**

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren:

Prof. Dr. R. Arnold  
Prof. Dr. G. Aumüller  
Prof. Dr. Dr. H.-D. Basler  
PD Dr. Christiansen  
Prof. Dr. Dr. J. Daut  
Prof. Dr. M.O. Doss  
Prof. Dr. L. Gotzen  
Prof. Dr. P. Griss  
Prof. Dr. R. Happle  
PD Dr. A. Hellinger  
Prof. Dr. R. Hofmann  
Prof. Dr. H. Jungclas  
Prof. Dr. H. F. Kern  
Prof. Dr. H.-D. Klenk  
Prof. Dr. J. Koolmann  
Prof. Dr. J. C. Krieg  
Prof. Dr. P. Kroll  
Prof. Dr. E. Lammel  
Prof. Dr. R. E. Lang  
Prof. Dr. H. Lennartz  
Prof. Dr. M. Löffler  
Prof. Dr. B. Maisch  
Prof. Dr. R. Moll  
Prof. Dr. R. Mutters  
Prof. Dr. W. H. Örtel  
Prof. Dr. C. Reichardt  
Prof. Dr. K.-H. Röhm  
Prof. Dr. H. Schäfer  
Prof. Dr. S. Schmidt  
Prof. Dr. J. A. Werner

---

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg  
am 28. Juli 2005

Dekan: Prof. Dr. Maisch

Referent: Prof. Dr. Maisch

Korreferent: Prof. Dr. Vogt